PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok. (injekcia)

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

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

Artritída spojená s entezitídou

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Uveitída u pediatrických pacientov

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

Tabuľka 1. Dávkovanie Humiry u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

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

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

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

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

Artritída spojená s entezitídou

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

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

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

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

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

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

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

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

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

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:
- < 40 kg: 20 mg každý týždeň
- ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

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

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

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

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 5. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s uveitídou

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

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

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

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

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

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

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

Spôsob podávania

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Infekcie

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

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

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

Ťažké infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Iné oportúnne infekcie

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

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

<u>Reaktivácia hepatitídy B</u>

U pacientov, používajúcich antagonisty TNF, vrátane Humiry, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t.j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B.

Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Humirou by pacienti mali byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

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

Neurologické príhody

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

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

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

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

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

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

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

Hematologické reakcie

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

Očkovanie

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

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

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

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

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

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Humira sa študovala u 9506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartitídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartitídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, so psoriázou, s hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6089 pacientov používajúcich Humiru a 3801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie

v tabuľke 6 ďalej: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000) a neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 6
Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej komplexom *Mycobacterium avium*), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída[1)]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	Leukémia[1)]
	Neznáme	Hepatosplenický T-bunkový lymfóm[1)] karcinóm z Merkelových buniek

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
		(neuroendokrinný karcinóm kože)[1)], Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému*	Veľmi časté	Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy), anémia
	Časté	Leukocytóza, trombocytopénia
	Menej časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Zriedkavé	Pancytopénia
Poruchy imunitného systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (vrátane sezónnej alergie)
	Menej časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitída
	Zriedkavé	Anafylaxia[1)]
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	Hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny nátria v krvi, hypokalciémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda[1)], tremor, neuropatia
	Zriedkavé	Skleróza multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm) [1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, Zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Menej časté	Dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu[1], arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie
	Zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm
	Menej časté	Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia[1)], intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok[1]
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza[1)]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea a vracanie
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia[1)]
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
		zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	Hepatitída reaktivácia hepatitídy B[1)] autoimunitná hepatitída[1)]
	Neznáme	Zlyhanie pečene[1)]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)[1)], žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia[1)], svrbenie[1]
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	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	Bolesť kostrových svalov
	Časté	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	Rabdomyolýza, Systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	Syndróm podobný lupusu[1)]
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Poškodenie obličiek, hematúria
	Menej časté	Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku, opuch,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
		horúčka[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	Zvýšenie 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 Humirou každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom Humiry.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

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

Infekcie

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

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

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s Humirou u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr.

diseminovaná alebo extrapulmonálna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené predĺžené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka zahŕňajúce 6427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, je približne 8,5 na 1000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

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

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I − V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených Humirou a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa u dvoch z 3441 pacientov liečených Humirou vyvinuli klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný

lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupusová nefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žlčových ciest

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

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

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

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

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

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

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

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

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC_{50} 0,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí s reumatoidnou artritídou

Humira bola hodnotená u viac ako 3000 pacientov vo všetkých klinických skúšaniach zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť Humiry bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

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

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

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

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

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

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

ACR odpoveď

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

Tabuľka 7
ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách
(percento pacientov)

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

[a] RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch
[b] 40 mg Humiry podávanej každý druhý týždeň
[c] MTX = metotrexát
**p < 0,01, Humira *verzus* placebo

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

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

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

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

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

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

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

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

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

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

Rádiografická odpoveď

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

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

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

	Placebo/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % interval spoľahlivosti[b])	Hodnota p
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 Humirou.
[c]na základe analýzy poradia
[d]zúženie kĺbovej štrbiny (Joint Space Narrowing – JSN)

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

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

	MTX n=257 (95 % interval spoľahlivosti)	Humira n=274 (95 % interval spoľahlivosti)	Humira/MTX n=268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p[a]	Hodnota p[b]	Hodnota p[c]
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Skóre JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

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

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

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných skúšaniach indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na

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

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

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

Ložisková psoriáza u dospelých

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

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

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

Pacienti, ktorí sa zúčastnili všetkých klinických skúšaní fázy 2 aj fázy 3 so psoriázou, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním Humiry najmenej ďalších 108 týždňov.

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

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

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 40 mg eow N=814 n (%)**
≥ PASI 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, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota [b] p<0,001, Humira verzus placebo		

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

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Humira 40 mg eow N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: Čistý/minimálny	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p < 0,001 Humira verzus placebo [b] p < 0,001 Humira verzus metotrexát [c] p < 0,01 Humira verzus placebo [d] p < 0,05, Humira verzus metotrexát			

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

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

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke,

bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

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

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

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

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

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

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

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

Crohnova choroba u dospelých

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

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

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

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

Tabuľka 14
Indukcia klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom			**CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom**	
	Placebo N=74	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Humira 160/80 mg N=159**
4. týždeň					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania Humira verzus placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

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

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

Tabuľka 15
Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	Placebo	**Humira 40 mg každý druhý týždeň**	**Humira 40 mg každý týždeň**
26. týždeň	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27%	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas > = 90 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)**

* $p < 0,001$ pre Humiru verzus placebo, porovnania párových hodnôt

** < 0,02 pre Humiru verzus placebo, porovnania párových hodnôt

[a] z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

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

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

<u>*Kvalita života*</u>

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

Uveitída u dospelých pacientov

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriórnou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriórnou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo Humiru v úvodnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povolené bolo súbežné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.
V štúdii UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti

2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

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

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

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

Klinická odpoveď

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

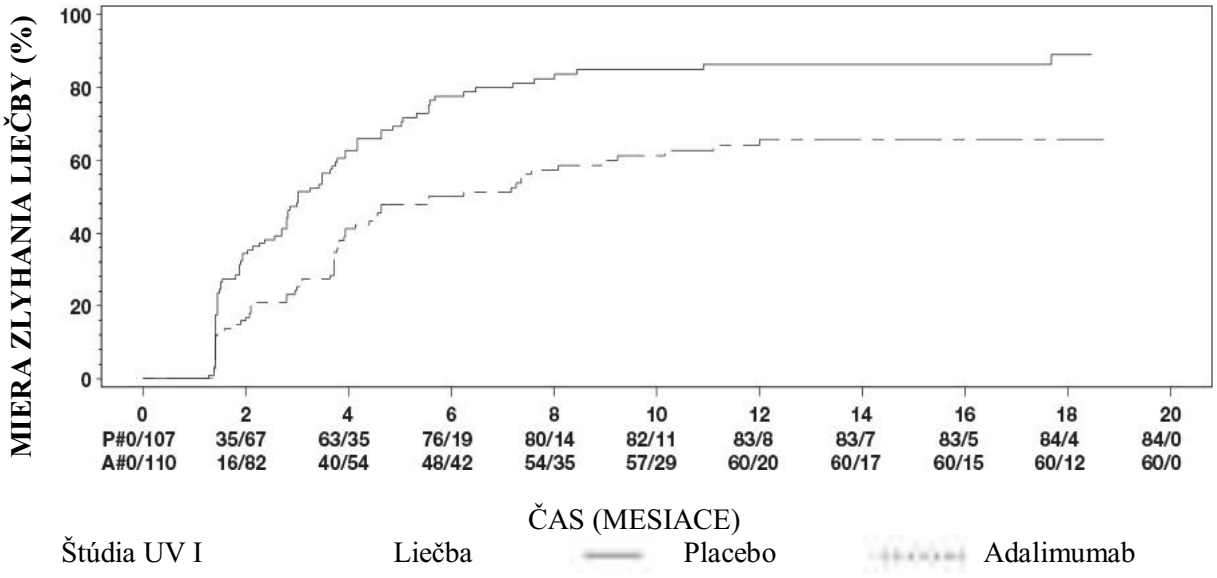
Tabuľka 16
Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

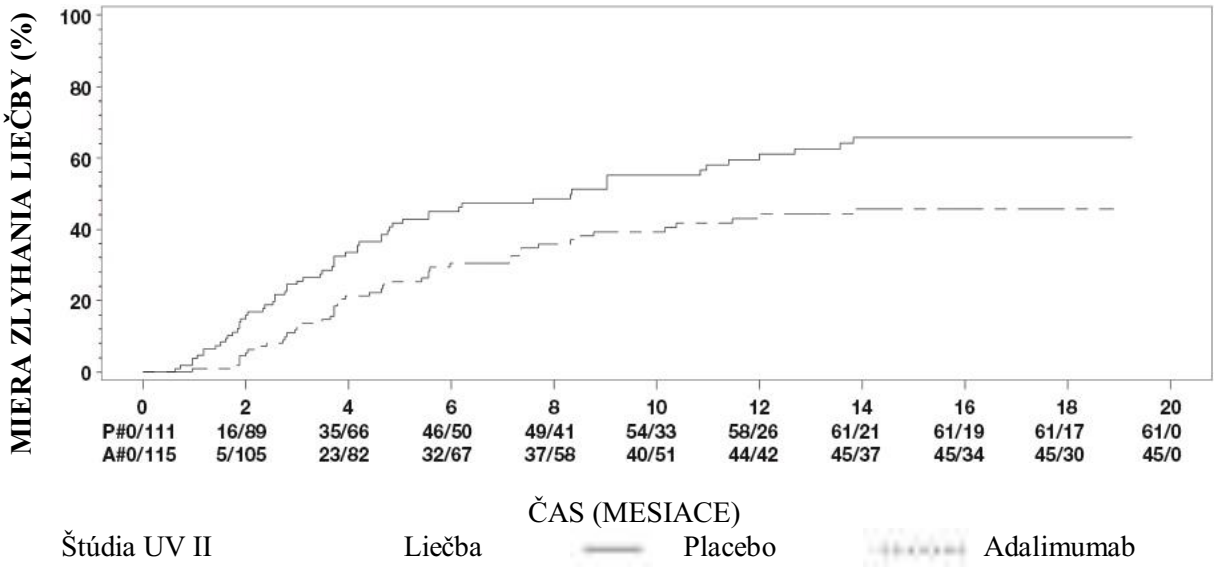
Analýza **Liečba**	**N**	**Zlyhanie N (%)**	**Medián času do zlyhania (mesiace)**	**HR[a]**	**IS 95 % pre HR[a]**	**Hodnota *P*[b]**
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NO[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

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

1. HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.
2. 2-stranná hodnota P z logaritmického testu poradí.
3. NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

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





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

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

Zo 424 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 60 pacientov považovaných za nevhodných (napr. v dôsledku odchýlok alebo sekundárnych komplikácií diabetickej retinopatie v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómie) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 364 zostávajúcich pacientov 269 hodnotiteľných pacientov (74 %) dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 216 (80,3 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek v prednej komore ≤ 0,5+, stupeň hodnotenia zákalu sklovca ≤ 0,5+) so súčasnou dávkou steroidov ≤ 7,5 mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet

zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

Imunogenita

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

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

pJIA I

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

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

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

Pacienti, ktorí v 16. týždni vykázali odpoveď Pediatric ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď Humiru v dávke 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o > 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

Tabuľka 18
Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdii

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždňov				
Ped ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	Humira /MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. 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 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení Humirou a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR30/50/70/90 počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou Humira a MTX v porovnaní s Humirou samotnou. Berúc do úvahy tieto údaje, Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie ako monoterapia iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v otvorenej multicentrickej štúdii u 32 detí (vo veku 2 - < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali 24 mg Humiry/m^2 telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.
Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PedACR30 93,5 % resp. 90,0 %. Pomer subjektov s PedACR50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %.Medzi tými, ktorí odpovedali (pediatrická ACR30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická ACR odpoveď 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali Humiru po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie Humiry v dávke 24 mg/m^2 telesného povrchu (BSA) až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label – OL) fáza, počas ktorej

pacienti dostávali 24 mg/m^2 BSA Humiry až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o -62,6 % (medián percentuálnej zmeny -88,9 %) u pacientov v skupine liečenej Humirou v porovnaní s -11,6 % (medián percentuálnej zmeny -50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených Humirou, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (tender joint count - TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count - SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

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

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

	MTX[a] N=37	Humira 0,8 mg/kg eow 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, Humira 0,8 mg/kg verzus MTX [c] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg verzus MTX		

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

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

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

Tabuľka 20
Udržiavací režim

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

Výsledky účinnosti

Primárny koncový ukazovateľ v štúdii bola klinická remisia v 26. týždni definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.
Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 21. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 22.

Tabuľka 21
Pediatrická CD štúdia
Klinická remisia PCDAI a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	**Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95**	**Hodnota P***
26. týždeň			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
52. týždeň			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka			

Tabuľka 22 Pediatrická CD štúdia Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl			
	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	**Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň**	**Hodnota p[1]**
Vysadenie kortikosteroidov	**N=33**	**N=38**	
26. týždeň	84,8 %	65,8 %	0,066
52. týždeň	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov[2]	**N=60**	**N=57**	
52. týždeň	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl[3]	**N=15**	**N=21**	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka
[2] imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria klinickej odpovede
[3] definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do 26. a 52. týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

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

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

Uveitída u pediatrických pacientov

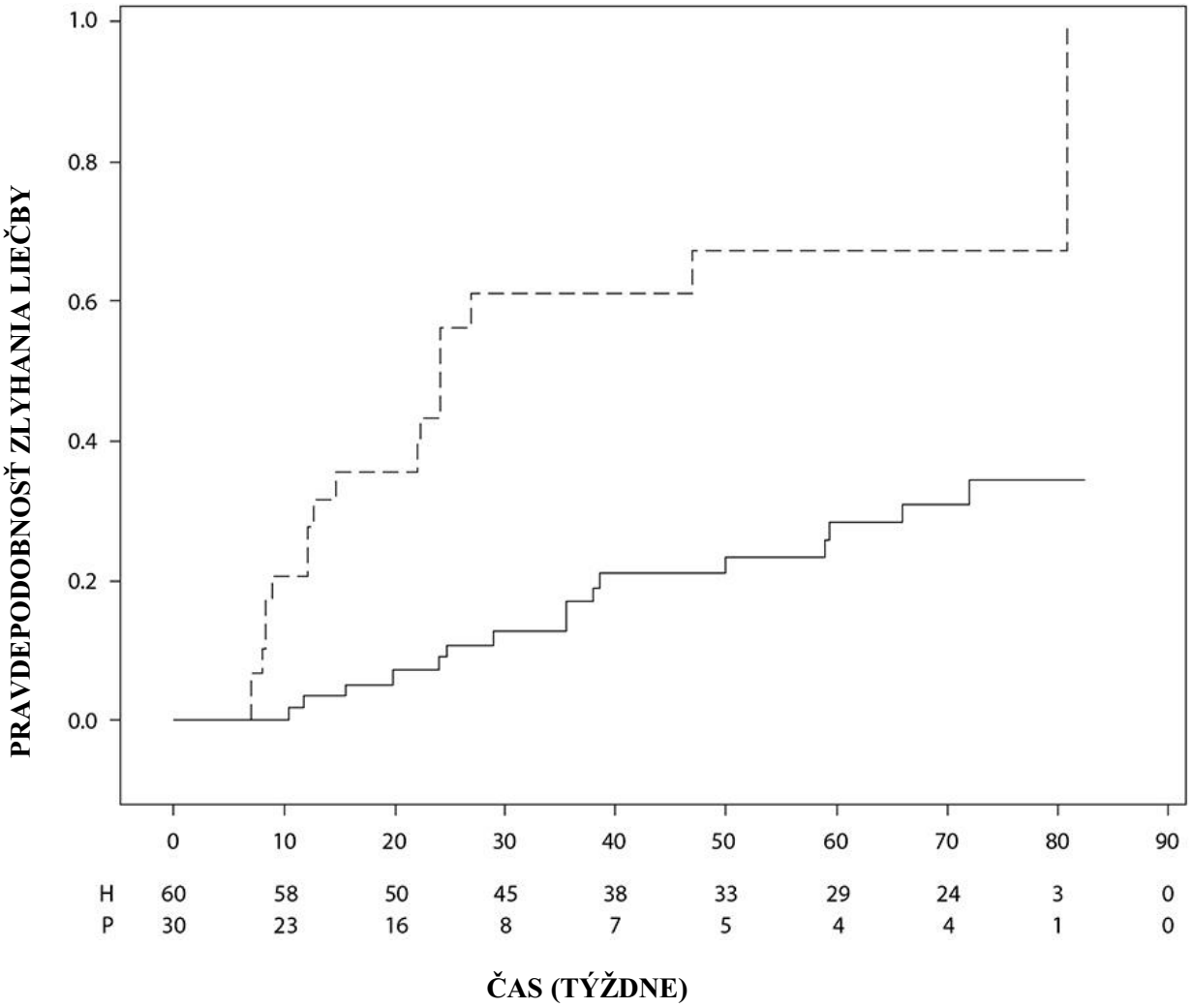
Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali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

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

Klinická odpoveď

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

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



Liečba - - - - Placebo ——— Adalimumab
Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); H = HUMIRA (počet rizikových účastníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

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 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

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

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové

koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 μg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 11,8 ± 4,3 μg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

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

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

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

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

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

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

Dospelí

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu na základe troch štúdií bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenóznych dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (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 rovnovážne koncentrácie približne 5 μg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 μg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie

sérové hladiny adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

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

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

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

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

Eliminácia

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Humira nebola študovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/03/256/022

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. septembra 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. septembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Humira 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.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok. (injekcia)

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

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

Artritída spojená s entezitídou

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Hidradenitis suppurativa (HS) u dospievajúcich

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Uveitída u pediatrických pacientov

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

Tabuľka 1. Dávkovanie Humiry u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

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

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

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

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

Artritída spojená s entezitídou

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

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

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

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

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

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

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

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

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

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

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

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

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania u dospievajúcich pacientov s HS.

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

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

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

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

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

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Humiry je možné podľa potreby znovu zaviesť.

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

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:
- < 40 kg: 20 mg každý týždeň
- ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

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

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

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 5. Dávka Humiry u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou

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

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

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

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

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

Uveitíd a upediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 6. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s uveitídou

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

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

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

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

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

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Účinky Humiry sa neskúšali u týchto skupín pacientov. Nie je preto možné uviesť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Infekcie

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

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

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

Ťažké infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Iné oportúnne infekcie

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

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súbežným

šokom alebo bez neho, sa má predpokladať možnosť inej invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Humiry sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktivácia hepatitídy B

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

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

Neurologické príhody

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

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

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

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

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

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

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

Hematologické reakcie

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

Očkovanie

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

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

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známymi účinkami

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. prakticky neobsahuje sodík.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

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

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

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Humira sa študovala u 9506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, so psoriázou, s hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6089 pacientov používajúcich Humiru a 3801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7: veľmi časté (≥ 1/10); časté(≥ 1/100 až < 1/10); menej časté(≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až< 1/1000) a neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov" je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 7
Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduci účinok**
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej komplexom *Mycobacterium avium*), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída[1]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), 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 sezónnej alergie)
	Menej časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitída
	Zriedkavé	Anafylaxia[1]
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	Hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny nátria v krvi, hypokalciémia hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda[1)], tremor, neuropatia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Zriedkavé	Sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenia (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm)[1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	Dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu[1)], arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie
	Zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm
	Menej časté	Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia[1)], intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok[1)]
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza[1)]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea a vracanie
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia[1)]
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	Hepatitída Reaktivácia hepatitídy B[1)] autoimunitná hepatitída[1)]
	Neznáme	Zlyhanie pečene[1]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)[1)], žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia[1)], svrbenie
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	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	Bolesť kostrových svalov
	Časté	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	Syndróm podobný lupusu[1)]
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Poškodenie obličiek, hematúria
	Menej časté	Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektilná dysfunkcia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka[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	Zvýšenie 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 Humirou jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom Humiry.

Uveitída

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

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

Infekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiach u dospelých a detí sa u pacientov liečených Humirou vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola, vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal

sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe Humirou.

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

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené predĺžené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka, zahŕňajúce 6427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, je približne 8,5 na 1000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít kože približne 2,7 na 1000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

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

Autoprotilátky

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

Poruchy funkcie pečene a žlčových ciest

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

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

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

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

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

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

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

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

V kontrolovanom skúšaní Humiry fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N=93), ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň (N=31) a udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň (N=32), po úvodnej, hmotnosti prispôsobenej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N=63), alebo po úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebe v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N=30) nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 1,1 % (1/93) pacientov.

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

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe Humirou pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní Humiry sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva,

zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených Humirou zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí s reumatoidnou artritídou

Humira bola hodnotená vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť Humiry v liečbe reumatoidnej artritídy bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

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

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

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

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

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

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

ACR odpoveď

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

Tabuľka 8
ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách
(percento pacientov)

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

[a] RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch
[b] 40 mg Humiry podávanej každý druhý týždeň
[c] MTX = metotrexát
**p < 0,01; Humira verzus placebo

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

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odozvou udržala odozvu pri sledovaní až po dobu 10 rokov. 114 z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na Humiru 40 mg každý druhý týždeň pokračovalo s Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR70.

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

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

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

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

Odpoveď	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/MTX n = 268	Hodnota p[a]	Hodnota p[b]	Hodnota p[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] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

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

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

Rádiografická odpoveď

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

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg Humiry každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS

(mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg Humiry každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, definovaného ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

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

	Placebo/MTX[a]	Humira/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % interval spoľahlivosti[b])	Hodnota p
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 Humirou.
[c] na základe analýzy poradia
[d] zúženie kĺbovej štrbiny (Joint Space Narrowing – JSN)

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

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

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Humira n = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Humira/MTX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p[a]	Hodnota p[b]	Hodnota p[c]
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

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

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

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných skúšaniach indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo N = 398 n (%)	**Humira 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: čisté/minimálne	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota [b] $p < 0,001$; Humira verzus placebo		

Tabuľka 13
Štúdia II so psoriázou (CHAMPION)
Účinnosť v 16. týždni

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Humira 40 mg každý druhý týždeň N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: čisté/minimálne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] $p < 0,001$ Humira verzus placebo [b] $p < 0,001$ Humira verzus metotrexát [c] $p < 0,01$ Humira verzus placebo [d] $p < 0,05$ Humira verzus metotrexát			

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

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

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom

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

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

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

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

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa u dospelých

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

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

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

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

Klinická odpoveď

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

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

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

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

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

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

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

Tabuľka 16: Podiel pacientov[a], ktorí dosiahli HiSCR[b] v 24. a 36. týždni po zmene liečby Humirou raz týždenne v 12. týždni

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

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

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

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

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

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

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

Tabuľka 17
Indukcia klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom			**CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom**	
	Placebo N = 74	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Humira 160/80 mg N =59**
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania Humira verzus placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

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

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

Tabuľka 18
Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	Placebo	**Humira 40 mg každý druhý týždeň**	**Humira 40 mg každý týždeň**
Týždeň 26	**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)**
Týždeň 56	**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)**

* $p < 0,001$ pre Humiru verzus placebo, porovnania párových hodnôt
** $p < 0,02$ pre Humira verzus placebo, porovnania párových hodnôt
[a] u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

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

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

<u>*Kvalita života*</u>

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

Uveitída u dospelých pacientov

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

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

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

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

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

Klinická odpoveď

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

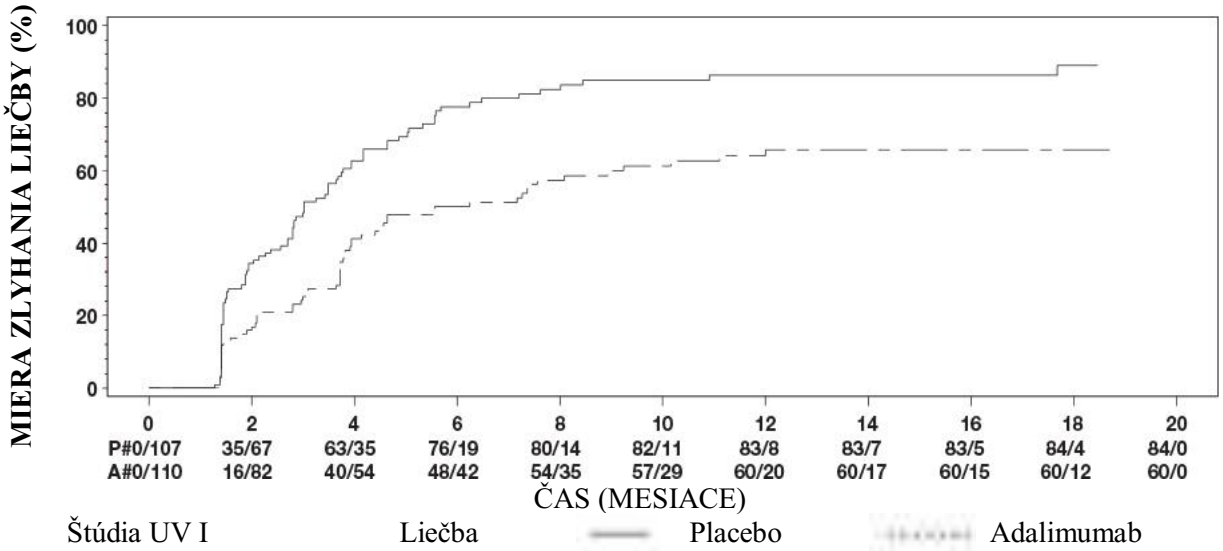
Tabuľka 19
Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

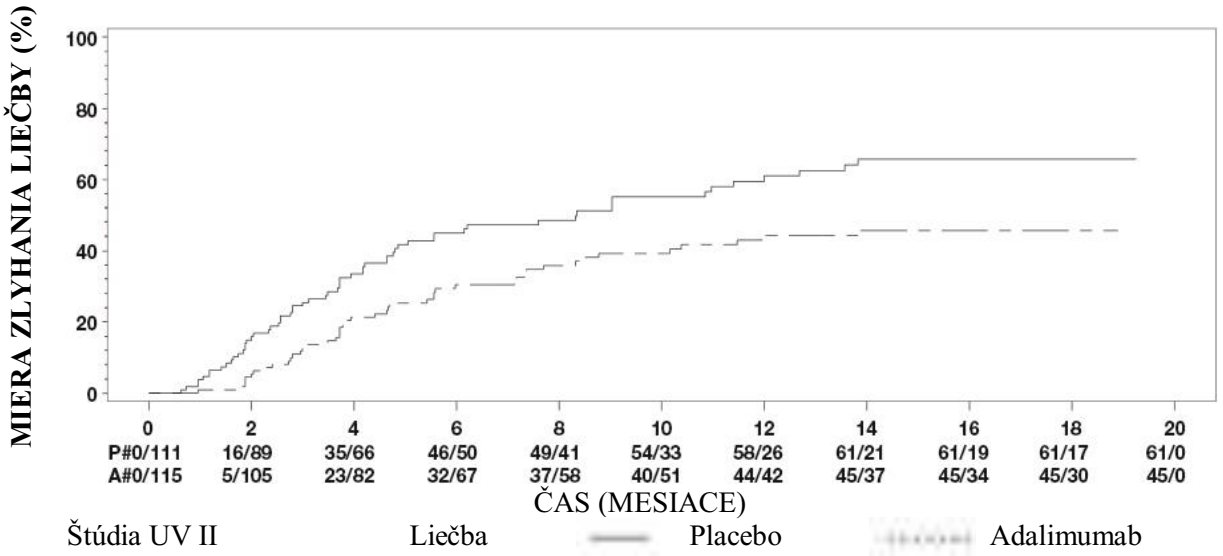
Analýza **Liečba**	**N**	**Zlyhanie N (%)**	**Medián času do zlyhania (mesiace)**	**HR[a]**	**IS 95 % pre HR[a]**	**Hodnota *P*[b]**
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NO[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

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

4. HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.
5. 2-stranná hodnota P z logaritmického testu poradí.
6. NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

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





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

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

Zo 424 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 60 pacientov považovaných za nevhodných (napr. v dôsledku odchýlok alebo sekundárnych komplikácií diabetickej retinopatie v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómie) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 364 zostávajúcich pacientov 269 hodnotiteľných pacientov (74 %) dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 216 (80,3 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek v prednej komore ≤ 0,5+, stupeň hodnotenia zákalu sklovca ≤ 0,5+) so súčasnou dávkou steroidov ≤ 7,5 mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

Imunogenita

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

U pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, boli protilátky proti adalimumabu zistené u 15,8 % (27/171) pacientov liečených adalimumabom. U pacientov, ktorí neboli súbežne liečení metotrexátom, bol výskyt 25,6 % (22/86) v porovnaní s 5,9 % (5/85), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom. U pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg, boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7 % (1/15) pacientov, a tento jeden pacient bol súbežne liečený metotrexátom.
U pacientov s artritídou spojenou s entezitídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 10,9 % (5/46) pacientov liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súbežne nepodával metotrexát, bol výskyt 13,6 % (3/22) v porovnaní s 8,3 % (2/24), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 - 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX neboli nikdy MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdii. Pacienti ostávali na stálych dávkach nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) a/alebo prednizónu (≤ 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/kg). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti Humiru v dávke 24 mg/m^2 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 vstupe n (%)	Minimálna, stredná a maximálna dávka
4 až 7 rokov	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 rokov	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 rokov	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, ktorí v 16. týždni vykázali odpoveď Pediatric ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď Humiru v dávke 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o ≥ 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

Tabuľka 21
Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdii

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16. týždeň				
Ped ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	Humira/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. 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 ACR 30/50/70 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

pJIA II

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

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PedACR 30 93,5 % resp. 90,0 %. Pomer subjektov s PedACR 50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Medzi tými, ktorí odpovedali (pediatrická ACR 30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická ACR odpoveď 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali Humiru po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie Humiry v dávke 24 mg/m^2 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/m^2 BSA Humiry až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu

alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o - 62,6 % (medián percentuálnej zmeny - 88,9 %) u pacientov v skupine liečenej Humirou v porovnaní s - 11,6 % (medián percentuálnej zmeny - 50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených Humirou, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (tender joint count - TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count - SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 22: Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u detí v 16. týždni

	MTX[a] N = 37	Humira 0,8 mg/kg eow N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisté/minimálne[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = metotrexát [b] P = 0,027; Humira 0,8 mg/kg verzus MTX [c] P = 0,083; Humira 0,8 mg/kg verzus MTX		

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

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

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

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

V 4. týždni boli jedinci randomizovaní 1:1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou 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 koncový ukazovateľ v štúdii bola klinická remisia v 26. týždni, definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

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

Tabuľka 24
Pediatrická CD štúdia
Klinická remisia PCDAI a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	**Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95**	**Hodnota p***
26. týždeň			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
52. týždeň			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka			

Tabuľka 25 Pediatrická CD štúdia Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl			
	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	**Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň**	**Hodnota p[1]**
Vysadenie kortikosteroidov	**N = 33**	**N = 38**	
26. týždeň	84,8 %	65,8 %	0,066
52. týždeň	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Týždeň 52	30,0 %	29.8%	0,983
Remisia fistúl[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka
[2] imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria klinickej odpovede
[3] definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do 26. a 52. týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

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

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

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

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

klinickú odpoveď podľa PMS, randomizovaných na používanie placeba, neboli však zahrnutí do potvrdzujúcej analýzy účinnosti.

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

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

Výsledky účinnosti

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

Miera klinickej remisie podľa PMS v 8. týždni u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich Humiru je uvedená v tabuľke 26.

Tabuľka 26: Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Humira[a] **Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni** N=30	**Humira[b, c]** **Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni** N=47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [b] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku Humiry 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncový parameter.		

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

Tabuľka 27: Výsledky účinnosti v 52. týždni

	Humira[a] Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	**Humira[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] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň [b] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň [c] U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

Ďalšie sledované cieľové parametre účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI ≥ 20 bodov v porovnaní s počiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. a 52. týždni (tabuľka 28).

Tabuľka 28: Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Humira[a] Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	**Humira[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	
	Humira[d] Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	**Humira[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] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[b] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku Humiry 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[d] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň
[e] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň
Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg).
Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové parametre.
Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.

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

Kvalita života

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

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

Uveitída u pediatrických pacientov

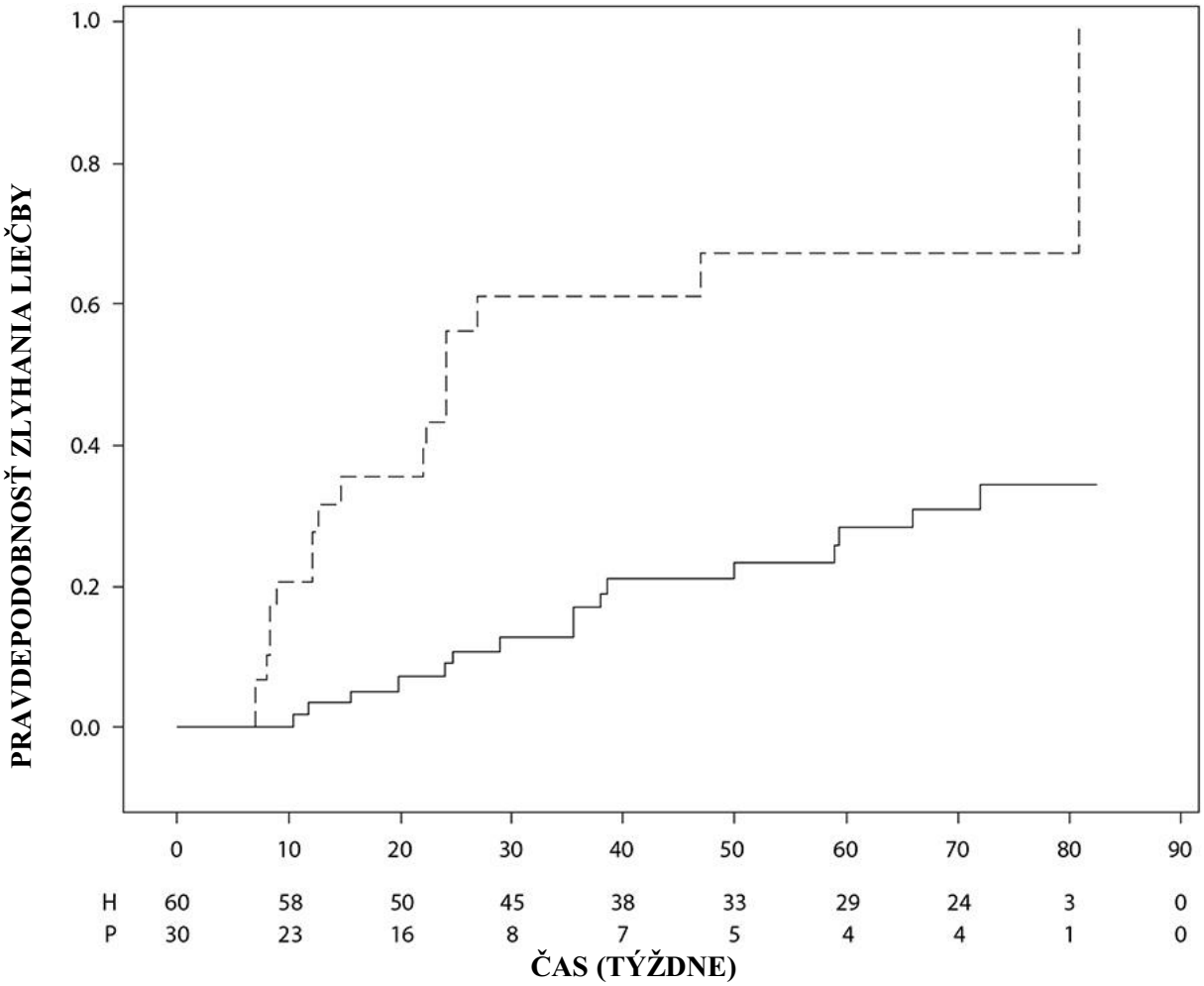
Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali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

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

Klinická odpoveď

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

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



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); H = HUMIRA (počet rizikových účastníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

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 ± 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 adalimumab 24 mg/m^2, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

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

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

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

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

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

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

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

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

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

Dospelí

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenóznych dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu

od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (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 rovnovážne koncentrácie približne 5 μg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom a 8 až 9 μg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové hladiny adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

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

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg Humiry v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do 8 μg/ml v 2. a 4. týždni. Priemerné minimálne rovnovážne hladiny v týždňoch 12 až 36 boli približne 8 až 10 μg/ml pri dávke 40 mg adalimumabu každý týždeň.

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

Po subkutánnom podaní dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) podľa telesnej hmotnosti každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s ulceróznou kolitídou bola v 52. týždni priemerná najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 5,01±3,28 μg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná (±SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 15,7±5,60 μg/ml.

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

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Humira nebola študovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Monohydrát kyseliny citrónovej
Trinátriumcitrát
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

1 balenie s 2 škatuľami, z ktorých každá obsahuje:
1 injekčnú liekovku (0,8 ml sterilného roztoku), 1 prázdnu sterilnú injekčnú striekačku, 1 ihlu, 1 adaptér na injekčnú liekovku a 2 alkoholom napustené tampóny.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/256/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. september 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. september 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Každá 0,8 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Humira 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.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok. (injekcia)

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Humira je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

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

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

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

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

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

Artritída spojená s entezitídou

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

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

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

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

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

Psoriatická artritída

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

Psoriáza

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova choroba

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Ulcerózna kolitída

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Uveitída

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

Uveitída u pediatrických pacientov

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

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

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

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

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

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

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

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

Prerušenie liečby

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

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

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

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

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

Psoriáza

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

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

Crohnova choroba

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

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

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

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

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

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

Ulcerózna kolitída

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

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

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

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

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

Uveitída

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

Tabuľka 1. Dávkovanie Humiry u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

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

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

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

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

Artritída spojená s entezitídou

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

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

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

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

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

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Neexistuje žiadne relevantné použitie Humiry u detí pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Humiry je možné podľa potreby znovu zaviesť.

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

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:
- < 40 kg: 20 mg každý týždeň
- ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

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

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

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 5. Dávka Humiry u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou

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

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

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

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

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

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 6. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s uveitídou

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

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

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

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

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

Spôsob podávania

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Infekcie

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

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

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

Ťažké infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Iné oportúnne infekcie

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

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným

šokom alebo bez neho, sa má predpokladať možnosť inej invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Humiry sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktivácia hepatitídy B

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

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

Neurologické príhody

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

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

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

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

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

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

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

Hematologické reakcie

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

Očkovanie

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

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

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. prakticky neobsahuje sodík.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

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

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

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Humira sa študovala u 9506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartitídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartitídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6089 pacientov používajúcich Humiru a 3801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7 veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000) a neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov" je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 7
Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduci účinok**
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej komplexom *Mycobacterium avium*), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída[1)]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	Leukémia[1)]

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	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 sezónnej alergie)
	Menej časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitída
	Zriedkavé	Anafylaxia[1]
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	Hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny nátria v krvi, hypokalciémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda[1)], tremor, neuropatia
	Zriedkavé	Sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm)[1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	Dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu[1)], arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm
	Menej časté	Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia[1],intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok[1)]
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza[1)]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea a vracanie
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia[1]
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	Hepatitída, reaktivácia hepatidídy B[1)], autoimunitná hepatitída[1)]
	Neznáme	Zlyhanie pečene[1]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)[1)], žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia[1)], svrbenie[1)]
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	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	Bolesť kostrových svalov

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Časté Menej časté Zriedkavé	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi) Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus Syndróm podobný lupusu[1)]
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté Menej časté	Poškodenie obličiek, hematúria Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté Časté Menej časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu) Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka[1)] Zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté Neznáme	Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšenie 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 Humirou jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom Humiry.

Uveitída

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

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

Infekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiach sa u dospelých a u detí liečených Humirou vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitída. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe Humirou.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených Humirou a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. V kontrolovaných a otvorených štúdiách s Humirou u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonálna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózysa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené predĺžené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka zahŕňajúce 6427 pacientov a viac ako 26439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómá rakovina kože, je približne 8,5 na 1000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1000 pacientorokov liečby(pozri časť 4.4).

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

Autoprotilátky

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

Poruchy funkcie pečene a žlčových ciest

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

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

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

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

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

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

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

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

V kontrolovanom skúšaní Humiry fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N=93), ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň (N=31) a udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň (N=32), po úvodnej, hmotnosti prispôsobenej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N=63), alebo po úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebe v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N=30) nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 1,1 % (1/93) pacientov.

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

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC_{50} 10,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Humira bola hodnotená vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť Humiry bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

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

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

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

V RA štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatologickou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahrňujú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín,

sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg Humiry alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

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

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

ACR odpoveď

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

Tabuľka 8
ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách
(percento pacientov)

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

[a] RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch
[b] 40 mg Humiry podávanej každý druhý týždeň
[c] MTX = metotrexát
**p < 0,01; Humira verzus placebo

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

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

s Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR 70.

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

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

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

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

Odpoveď	**MTX n = 257**	**Humira n = 274**	**Humira/MTX n = 268**	**Hodnota p[a]**	**Hodnota p[b]**	**Hodnota p[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] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

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

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

Rádiografická odpoveď

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

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

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

	Placebo/MTX[a]	Humira/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % interval spoľahlivosti[b])	Hodnota p
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 Humirou.
[c] na základe analýzy poradia
[d] zúženie kĺbovej štrbiny (Joint Space Narrowing – JSN)

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

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

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Humira n = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Humira/MTX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p[a]	Hodnota p[b]	Hodnota p[c]
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote ≤ 0,5) významne vyššie pri kombinovanej terapii

Humira/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou Humirou (50,7 %, p < 0,002, resp. 44,5 %, p < 0,001).

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

Kvalita života a telesné funkcie

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

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

V RA štúdii V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie (p < 0,001) pri kombinovanej liečbe Humira/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii Humirou v 52. týždni a zostalo väčšie až do 104. týždňa. U 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú predĺženú štúdiu, sa počas 10 rokov liečby uchovalo 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 Humiry v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súbežne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podávala Humira 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n = 215; 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

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

Tabuľka 12
Účinnosť v placebom kontrolovanej AS Štúdii – Štúdia I
Redukcia prejavov a príznakov

Odpoveď	**Placebo N = 107**	**Humira N = 208**
ASAS[a] 20		
Týždeň 2	16 %	42 %***
Týždeň 12	21 %	58 %***
Týždeň 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Týždeň 2	3 %	16 %***
Týždeň 12	10 %	38 %***
Týždeň 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Týždeň 2	0 %	7 %**
Týždeň 12	5 %	23 %***
Týždeň 24	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
Týždeň 2	4 %	20 %***
Týždeň 12	16 %	45 %***
Týždeň 24	15 %	42 %***

***,** Štatisticky signifikanné v rozsahu p < 0,001; < 0,01 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom v týždňoch 2, 12 a 24
[a] Assessments in Ankylosing Spondylitis
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdii II u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou (nr-axSpA). Štúdia nr-axSpA I hodnotila pacientov s aktívnou nr-axSpA. Štúdia nr-axSpA II bola štúdia s vysadením liečby u pacientov s aktívnou nr-axSpA, ktorí dosiahli remisiu počas otvorenej liečby Humirou.

Štúdia nr-axSpA I

Štúdia nr-axSpA I bola randomizovaná, 12-týždňová dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila Humiru 40 mg podávanú každý druhý týždeň 185 pacientom s aktívnou nr-axSpA (priemerné východiskové skóre aktivity ochorenia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bolo 6,4 u pacientov liečených Humirou a 6,5 u 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 modifikujúcimu antireumatickými liekmi, a 146 (79 %) pacientov s NSAID na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza, v ktorej dostávali pacienti Humiru 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov.

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

Tabuľka 13
Účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii nr-axSpA I

Dvojito zaslepená **Odpoveď v 12. týždni**	**Placebo** **N = 94**	**Humira** **N =9 1**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS čiastočná remisia	5 %	16 %*
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	- 0,3	- 1,0***
ASDAS Neaktívna choroba	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	- 0,3	- 4,7***
SPARCC[h] MRI krížovodriekové kĺby[d,i]	- 0,6	- 3,2**
SPARCC MRI chrbtica[d,j]	- 0,2	- 1,8**

[a] Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] priemerná zmena od východiskovej hodnoty
[e] n = 91 placebo a n = 87 Humira
[f] CRP test s vysokou citlivosťou (mg/l)
[g] n = 73 placebo a n = 70 Humira
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n = 84 placebo a Humira
[j] n = 82 placebo a n = 85 Humira
***, **, * štatisticky signifikantné v rozsahu p < 0,001; < 0,01, resp. < 0,05 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom

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

Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu meraného testom hs-CRP a MRI u krížovodriekových kĺbov aj u chrbtice sa u pacientov liečených Humirou udržalo do 156. 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. Humira preukázala štatisticky významne väčšie zlepšenie v celkovom skóre v HAQ-S a v skóre fyzickej zložky (Physical Component Score, PCS) v SF-36 od začiatku do 12. týždňa v porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a fyzickými funkciami sa udržalo v priebehu otvoreného predĺženia štúdie až do 156. týždňa.

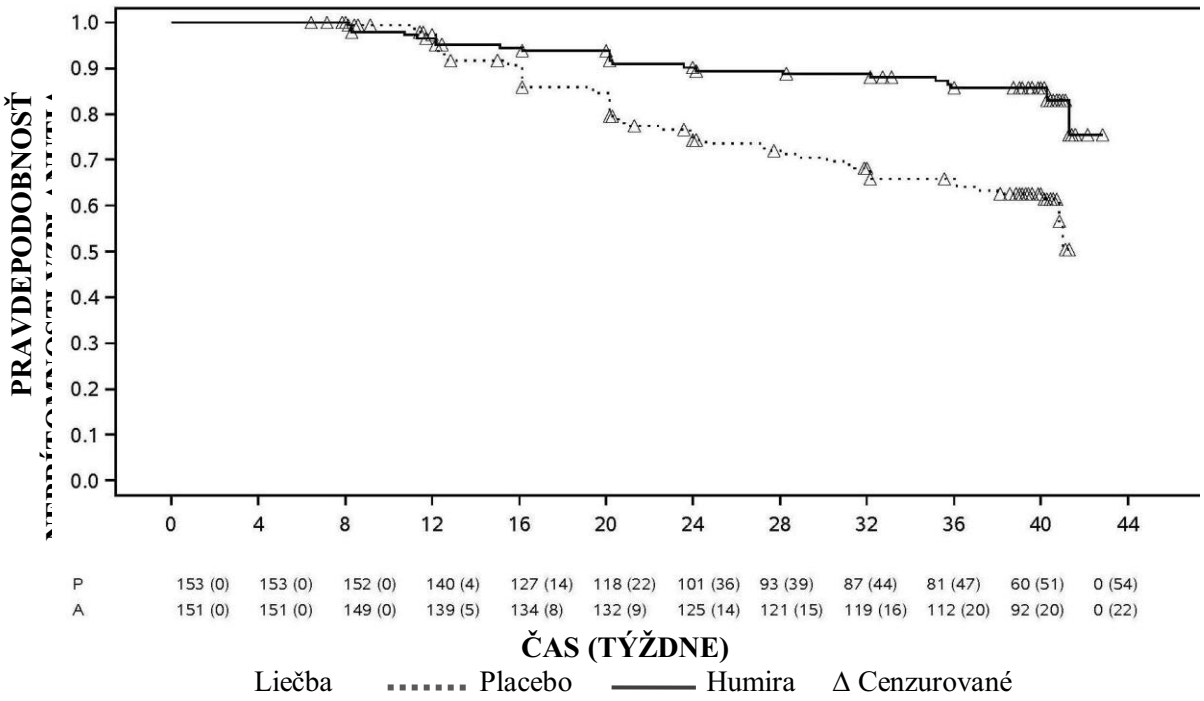
Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAID alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAID kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali Humiru 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas 28 týždňov. Títo pacienti mali aj objektívny dôkaz o zápale krížovodriekových kĺbov alebo chrbtice získaný pomocou MRI alebo na základe zvýšenej hladiny hs-CRP. Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu počas najmenej 12 týždňov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v týždňoch 16, 20, 24 a 28) počas otvoreného obdobia, boli následne randomizovaní na pokračovanie liečby Humirou 40 mg každý druhý týždeň (every other

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

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

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



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)); a = HUMIRA (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)).

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

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

Tabuľka 14
Účinnosť v placebom kontrolovanom období štúdii nr-axSpA II

Dvojito zaslepená odpoveď v 68. týždni	**Placebo N = 153**	**Humira N = 152**
ASAS[a,b] 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b] 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] Čiastočná remisia	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] Neaktívne ochorenie	33,3 %	57,2 %***
Čiastočné vzplanutie[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídy
[b] Východisková hodnota je definovaná ako východisková hodnota otvorenej fázy, keď majú pacienti aktívne ochorenie.
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Čiastočné vzplanutie je definované ASDAS ≥ 1,3, ale < 2,1 počas 2 po sebe idúcich návštev.
***, ** Štatisticky významné pri p < 0,001 resp. < 0,01 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom.

Psoriatická artritída

Humira 40 mg, podávaná každý druhý týždeň, bola študovaná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, PsA štúdiách I a II. V PsA štúdii I, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdii II, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD. Po ukončení oboch štúdií bolo 383 pacientov vybraných do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa pacientom podávalo 40 mg Humiry každý druhý týždeň.

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

Tabuľka 15
ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou (percento pacientov)

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

*** p < 0,001 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom
* p < 0,05 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom
N/A nevzťahuje sa

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

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a chodidiel sa urobili na začiatku a v 24. týždni počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podávala Humira alebo placebo a v 48. týždni, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podávala Humira. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (modified Total Sharp Score, mTSS), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným pre reumatoidnú artritídu).

V porovnaní s liečbou placebom znížila liečba Humirou rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, ktorá bola meraná ako zmena oproti východiskovému mTSS (priemer ± SD) 0,8 ± 2,5 v skupine s placebom (v 24. týždni) v porovnaní s hodnotami 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) v skupine s Humirou (v 48. týždni).

Z pacientov liečených Humirou, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po týždeň 48 (n = 102), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby.

Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v 24. týždni u pacientov liečených Humirou štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s liečbou placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do 136. týždňa.

Psoriáza

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

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

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

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

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v 16. týždni odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 16 a 17).

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

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

Tabuľka 17
Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) Účinnosť v 16. týždni

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Humira 40 mg každý druhý týždeň N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: čisté/minimálne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] $p < 0,001$ Humira verzus placebo [b] $p < 0,001$ Humira verzus metotrexát [c] $p < 0,01$ Humira verzus placebo [d] $p < 0,05$ Humira verzus metotrexát			

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

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

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby.

Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

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

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

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

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

Tabuľka 18
Účinnosť v štúdii IV so psoriázou v 16., 26. a 52. týždni

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

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Klinická odpoveď

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

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených Humirou v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdii HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 19). U pacientov liečených Humirou sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

Tabuľka 19: Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II

	Štúdia HS I		**Štúdia HS II**	
	Placebo	**Humira 40 mg raz týždenne**	**Placebo**	**Humira 40 mg raz týždenne**
Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % zníženie bolesti 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, Humira verzus placebo [a] →U všetkých randomizovaných pacientov.				

[b] →U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť

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

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

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na Humiru 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe Humirou raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 20).

Tabuľka 20: Podiel pacientov[a], ktorí dosiahli HiSCR[b] v 24. a 36. týždni po zmene liečby Humirou raz týždenne v 12. týždni

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	**Humira 40 mg každý druhý týždeň N = 70**	**Humira 40 mg raz týždenne N = 70**
24. týždeň	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. týždeň	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na Humiru 40 mg raz týždenne.
[b] Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede.

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

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

Crohnova choroba

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

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdii I (CLASSIC I) a v CD štúdii II (GAIN). V CD štúdii I bolo 299 pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaných do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg Humiry v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni, a 40 mg

v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni. V CD štúdii II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg Humiry v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

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

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdii I a CD štúdii II sú uvedené v tabuľke 21.

Tabuľka 21
Indukcia klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom			**CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom**	
	Placebo N = 74	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Humira 160/80 mg N = 159**
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania Humira verzus placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov v 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 22. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

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

Tabuľka 22
Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	Placebo	**Humira 40 mg každý druhý týždeň**	**Humira 40 mg každý týždeň**
Týždeň 26	**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)**
Týždeň 56	**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)**

* $p < 0,001$ pre Humiru verzus placebo, porovnania párových hodnôt
** $p < 0,02$ pre Humira verzus placebo, porovnania párových hodnôt
[a] u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

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

117 z 276 pacientov zo štúdie CD I a 272 zo 77 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.

<u>*Kvalita života*</u>

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

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania Humiry sa overila u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdii UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v týždni 0 a 2 a 160 mg Humiry v týždni 0 a následne 80 mg v 2. týždni alebo 80 mg Humiry v týždni 0 a následne 40 mg v 2. týždni. Po 2. týždni dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v t8. ýždni.

V štúdii UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg Humiry v týždni 0, 80 mg v 2. týždni a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v 8. týždni a udržanie remisie v 52. týždni.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg Humiry, dosiahli klinickú remisiu v 8. týždni v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdii UC-I (18 % vs. 9 %, p = 0,031) a v štúdii UC-II (17 % vs. 9 %, p = 0,019). U 21 zo 41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdii UC-II podávala Humira a ktorí dosiahli remisiu v 8. týždni, bola dosiahnutá remisia aj v 52. týždni.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v tabuľke 23.

Tabuľka 23
Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdii UC-II
(percento pacientov)

	Placebo	**Humira 40 mg každý druhý týždeň**
Týždeň 52	**N = 246**	**N = 248**
Klinická odpoveď	18 %	30 %*
Klinická remisia	9 %	17 %*
Hojenie sliznice	15 %	25 %*
Remisia bez steroidov po ≥ 90 dní[a]	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Týždeň 8 a 52		
Udržanie odpovede	12 %	24 %**
Udržanie remisie	4 %	8 %*
Udržanie hojenia sliznice	11 %	19 %*

Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1;
Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 alebo absolútny RBS 0 alebo 1;
* p < 0,05 párové porovnanie hodnôt u Humiry v porovnaní s placebom
** p < 0,001 párové porovnanie hodnôt u Humiry v porovnaní s placebom.
[a] Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy.

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v 8. týždni, malo v 52. týždni 47 % odozvu, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdii UC-II zlyhala predtým liečba antagonistom TNF infliximabom. Účinnosť adalimumabu u týchto pacientov bola znížená v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli liečení antagonistom TNF. Medzi pacientmi, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF, dosiahli v 52. týždni remisiu 3 % pacientov na placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UC-I a UC-II mali možnosť prejsť do otvorenej dlhodobej rozšírenej štúdie (UC-III). Po 3 rokoch liečby adalimumabom 75 % pacientov (301/402) zotrvalo v klinickej remisii podľa parciálneho Mayo skóre.

Frekvencia hospitalizácií

Počas 52-týždňového sledovania v štúdiách UC-I a UC-II bola v ramene s adalimumabom pozorovaná nižšia frekvencia hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a hospitalizácií súvisiacich s UC v porovnaní s ramenom s placebom. Počet hospitalizácií z akejkoľvej príčiny v skupine liečenej adalimumabom bol 0,18 pacientorokov v porovnaní s 0,26 pacientorokov v skupine s placebom a zodpovedajúce údaje pre hospitalizácie súvisiace s UC boli 0,12 pacientorokov v porovnaní s 0,22 pacientorokov.

Kvalita života

V štúdii UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ).

Uveitída

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

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

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

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

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

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených Humirou oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 24). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok Humiry na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

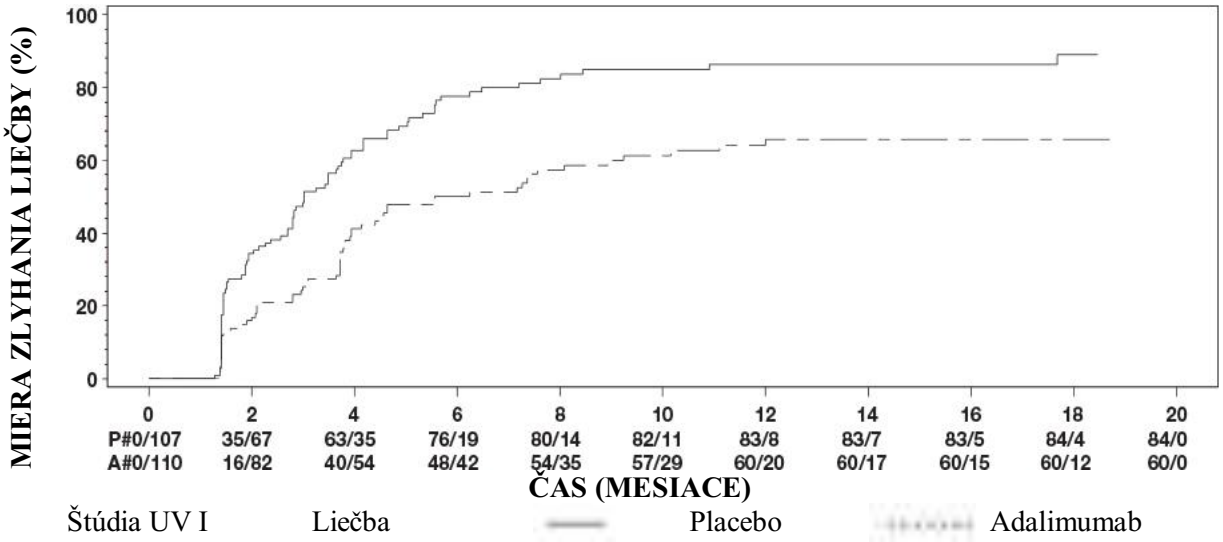
Tabuľka 24
Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

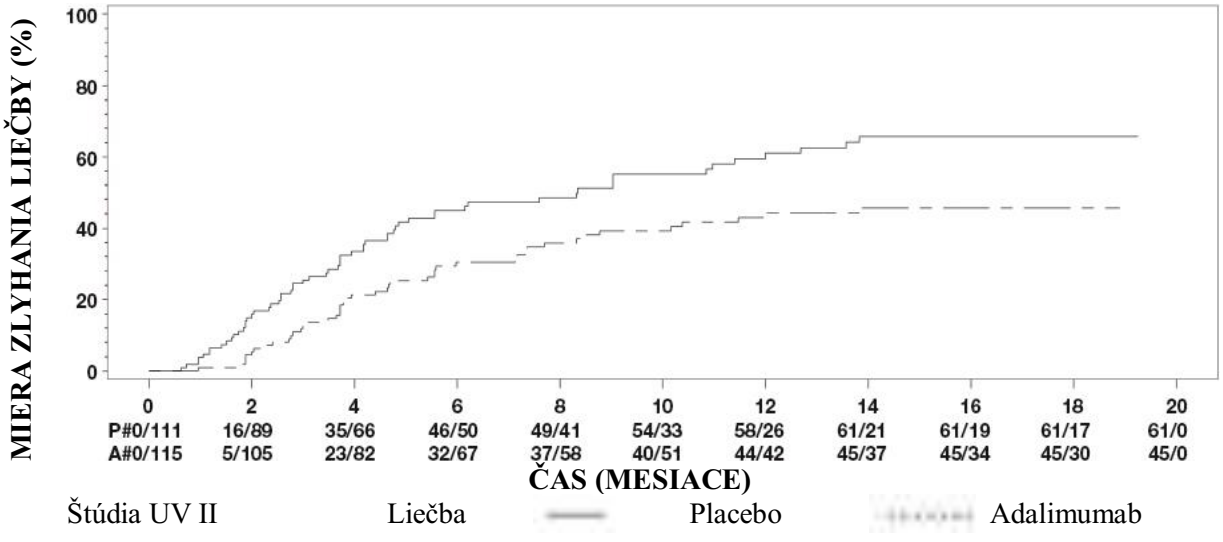
Analýza **Liečba**	**N**	**Zlyhanie N (%)**	**Medián času do zlyhania (mesiace)**	**HR[a]**	**IS 95 % pre HR[a]**	**Hodnota *P*[b]**
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NO[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

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

7. HR adalimumabuoproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.
8. 2-stranná hodnota *P* z logaritmického testu poradí.
9. NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

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





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

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

Zo 424 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 60 pacientov považovaných za nevhodných (napr. v dôsledku odchýlok alebo sekundárnych komplikácií diabetickej retinopatie v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómie) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 364 zostávajúcich pacientov 269 hodnotiteľných pacientov (74 %) dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 216

(80,3 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek v prednej komore ≤ 0,5+, stupeň hodnotenia zákalu sklovca ≤ 0,5+) so súčasnou dávkou steroidov ≤ 7,5 mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

Imunogenita

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 – 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX neboli nikdy MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdii. Pacienti ostávali na stálych dávkach NSAID a/alebo prednizónu (≤ 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/kg). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti Humiru v dávke 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 25 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 25
Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú dostávali vo fáze OL LI

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

Pacienti, ktorí v 16. týždni vykázali odpoveď Pediatric ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď Humiru v dávke 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o ≥ 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

Tabuľka 26
Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdii

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždeň				
Ped ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	Humira/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. 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 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení Humirou a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR30/50/70/90 počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou Humira a MTX v porovnaní s Humirou samotnou. Berúc do úvahy tieto údaje, Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie ako monoterapia iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

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

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

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie Humiry v dávke 24 mg/m^2 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/m^2 BSA Humiry až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o - 62,6 % (medián percentuálnej zmeny - 88,9 %) u pacientov v skupine liečenej Humirou v porovnaní s - 11,6 % (medián percentuálnej zmeny - 50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených Humirou, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (tender joint count - TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count - SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Účinnosť Humiry bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami PGA ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % BSA alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo PASI ≥ 20 alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

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

Tabuľka 27: Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u detí v 16. týždni

	MTX[a] N = 37	Humira 0,8mg/kg eow N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisté/minimálne[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = metotrexát [b] P = 0,027; Humira 0,8 mg/kg verzus MTX [c] P = 0,083; Humira 0,8 mg/kg verzus MTX		

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

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

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

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

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

Tabuľka 28
Udržiavací režim

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

Výsledky účinnosti

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

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

Tabuľka 29
Pediatrická CD štúdia
Klinická remisia PCDAI a odpoveď

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

Týždeň 52			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka			

Tabuľka 30
Pediatrická CD štúdia
Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	**Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň**	**Hodnota p[1]**
Vysadenie kortikosteroidov	**N = 33**	**N = 38**	
26. týždeň	84,8 %	65,8 %	0,066
52. týždeň	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. týždeň	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka
[2] imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria klinickej odpovede
[3] definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do 26. a 52. týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

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

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

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

V 8. týždni bolo 62 pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom), randomizovaných na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu Humirou v dávke 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň alebo udržiavaciu dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň. Pred prijatím dodatku k dizajnu skúšania bolo 12 dodatočných pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa PMS, randomizovaných na používanie placeba, neboli však zahrnutí do potvrdzujúcej analýzy účinnosti.

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

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

Výsledky účinnosti

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

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

Tabuľka 31: Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Humira[a] Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	**Humira[b, c] Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni** N=47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [b] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku Humiry 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncový parameter.		

V 52. týždni sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u respondérov v 8. týždni, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov remisii v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali Humiru dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (tabuľka 32).

Tabuľka 32: Výsledky účinnosti v 52. týždni

	Humira[a] Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	**Humira[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] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň [b] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň [c] U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

Ďalšie sledované cieľové parametre účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI ≥ 20 bodov v porovnaní s počiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. a 52. týždni (tabuľka 33).

Tabuľka 33: Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Humira[a] Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	**Humira[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	
	Humira[d] Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	**Humira[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] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[b] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku Humiry 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[d] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň
[e] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň
Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg).
Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové parametre.
Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.

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

Kvalita života

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

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

Uveitída u pediatrických pacientov

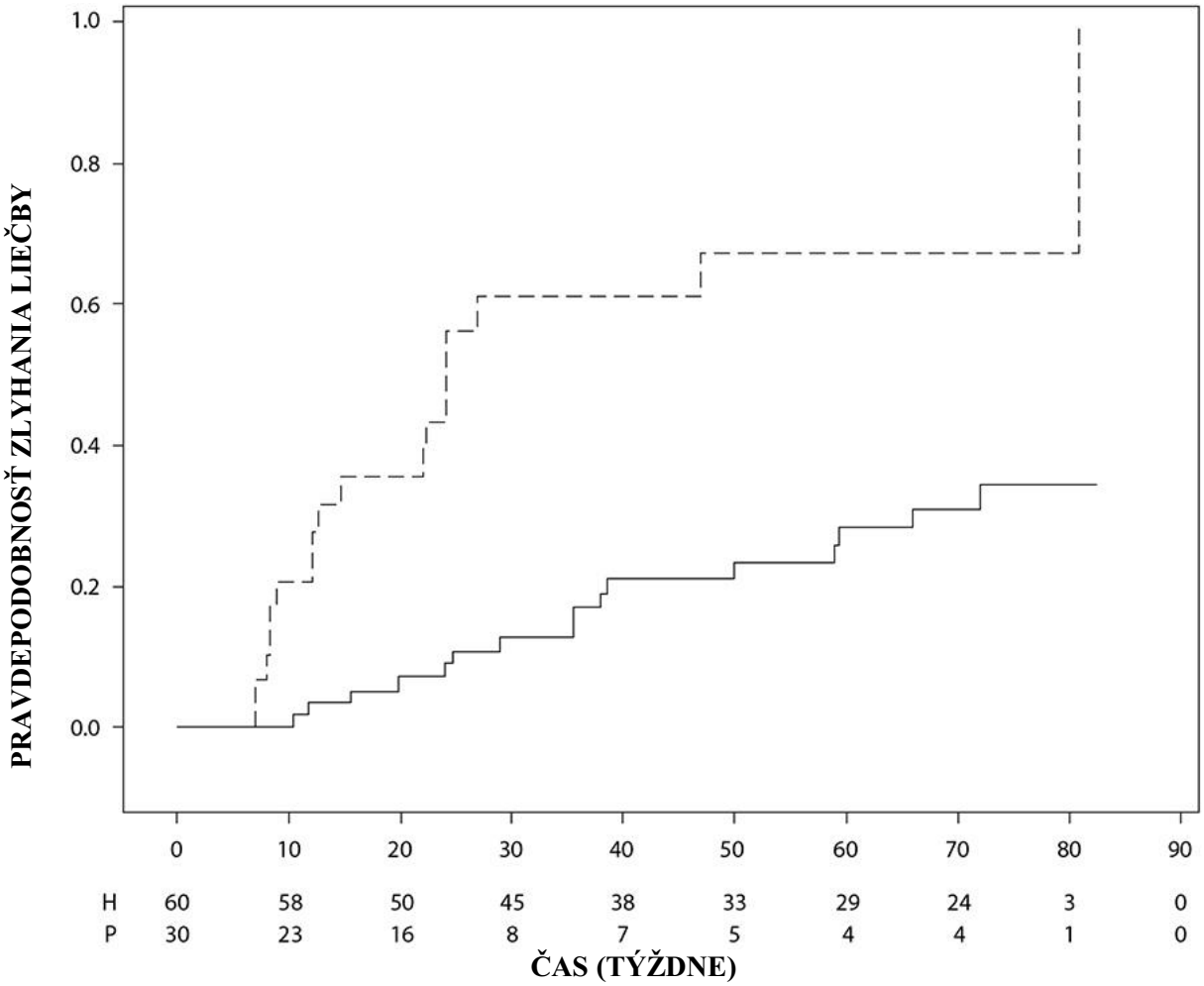
Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali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

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

Klinická odpoveď

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 3, P < 0,0001 z logaritmického testu poradí).Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

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



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); H = HUMIRA (počet rizikových účastníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenóznych dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (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.

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

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

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

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň dospelým pacientom s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou bola v 68. týždni priemerná (± SD) najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia (± SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg Humiry v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do 8 µg/ml v 2. a 4. týždni.U pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 12. do 36. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 8 do 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Odporúčaná dávkovacia schéma u dospievajúcich s HS je 40 mg každý druhý týždeň. Pretože expozícia adalimumabu môže byť ovplyvnená telesnou hmotnosťou, u dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou a nedostatočnou odpoveďou môže byť prospešné dávkovanie 40 mg každý týždeň, ktoré je odporúčané pre dospelých.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg Humiry v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg Humiry v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg Humiry v týždni 0 nasledovaná 80 mg Humiry v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg Humiry každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

V otvorenej liečbe pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V 4. týždni boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) alebo nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždni boli 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie (±SD) koncentrácie adalimumabu 9,5 ± 5,6 µg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a 3,5 ± 2,2 µg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v 52. týždni priemerné (±SD) sérové koncentrácie adalimumabu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 160 mg v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 µg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 µg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržovacia dávka 40 mg Humiry každý druhý týždeň.

Po subkutánnom podaní dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) podľa telesnej hmotnosti každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s ulceróznou kolitídou bola v 52. týždni priemerná najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 5,01±3,28 µg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná (±SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 15,7±5,60 µg/ml.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúce sa použitia úvodnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť úvodná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD a UC).

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejmá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR, 50 (EC50), bola 3 µg/ml (95 % IS: 1 - 6 µg/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentráciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC50 približne 4,5 µg/ml (95 % IS 0,4 - 47,6 resp. 1,9 - 10,5).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens

adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, anti-adalimumab antibodies - AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Humira nebola študovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdii embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu Cynomolgus, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Monohydrát kyseliny citrónovej
Trinátriumcitrát
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, a preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Humira sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25°C po dobu až 14 dní. Striekačka alebo pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 14-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:
- 1 naplnenú injekčnú striekačku (0,8 ml sterilného roztoku) s 1 alkoholom napusteným tampónom v blistri.
- 2 naplnené injekčné striekačky (0,8 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
- 4 naplnené injekčné striekačky (0,8 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
- 6 naplnených injekčných striekačiek (0,8 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s ochranným krytom ihly
Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s ochranným krytom ihly na použitie pre nemocnicu a poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Injekčná striekačka je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:
1 naplnenú striekačku s ochranným krytom ihly (0,8 ml sterilného roztoku)v blistri a 1 alkoholom napustený tampón.

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere na jednorazové použitie pre pacienta, ktoré obsahuje naplnenú striekačku. Striekačka vo vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:
- 1 naplnené pero (0,8 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi v blistri.
- 2 naplnené perá (0,8 ml sterilného roztoku), každé s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
- 4 naplnené perá (0,8 ml sterilného roztoku), každé s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
- 6 naplnených pier (0,8 ml sterilného roztoku), každé s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s ochranným krytom ihly
EU/1/03/256/006

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. september 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. september 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Každá 0,4 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Každé 0,4 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok. (injekcia)

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Humira je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, vrátane metotrexátu;
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Humira sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že Humira znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Humira je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jedno alebo viac ochorenie modifikujúcich antireumatík (Disease-Modifyig Antirheumatic Drugs - DMARDs). Humira sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Humira sa neskúmala u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú (pozri časť 5.1).

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Humira je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Humira je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, ale s objektívnymi príznakmi zápalu so zvýšeným CRP a/alebo MRI, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) alebo ich netolerujú.

Psoriatická artritída

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná. RTG vyšetrenia preukázali, že Humira znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje fyzickú funkciu.

Psoriáza

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Humira je indikovaná na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú terapiu HS (pozri časti 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprínu (AZA), nebola dostatočná alebo túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov a/alebo 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprínu (AZA), alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Uveitída

Humira je indikovaná na liečbu neinfekčnej intermediárnej a posteriórnej uveitídy a panuveitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na kortikosteroidy nebola dostatočná a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje šetrenie kortikosteroidmi alebo u ktorých liečba kortikosteroidmi nie je vhodná.

Uveitída u pediatrických pacientov

Humira je indikovaná na liečbu chronickej neinfekčnej anteriórnej uveitídy u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú, alebo u ktorých je konvenčná liečba nevhodná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Humirou má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Humira indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Humirou poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Humirou, sa má poskytnúť Informačná kartička pre pacienta.

Po riadnom zácviku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Humiru, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Humirou sa majú optimalizovať iné sprievodné liečby (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka Humiry pre dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Humirou má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby Humirou sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových protizápalových liekov alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede na 40 mg Humiry každý druhý týždeň, môže byť prospešné zvýšenie dávkovania na 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné zvážiť u pacienta, u ktorého nedošlo počas tohto obdobia k odpovedi. Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Prerušenie liečby

Môže byť potrebné prerušiť liečbu, napríklad pred chirurgickým zákrokom alebo v prípade výskytu závažnej infekcie.

Dostupné údaje naznačujú, že opätovné podanie Humiry po prerušení liečby na 70 dní alebo na dlhšie malo za následok rovnakú klinickú odpoveď a podobný bezpečnostný profil ako pred prerušením liečby.

Ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS a psoriatická artritída

Odporúčaná dávka Humiry u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS a u pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Psoriáza

Odporúčané dávkovanie Humiry u dospelých pacientov je úvodná dávka 80 mg podaná subkutánne, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky sa podáva 40 mg subkutánne každý druhý týždeň.

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, u ktorého nedošlo počas tejto doby k odpovedi.

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Prínosy a riziká pokračujúcej liečby 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je potrebné starostlivo prehodnotiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou po zvýšení dávkovania (pozri časť 5.1). Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď s dávkovaním 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň, dávkovanie môže byť následne znížené na 40 mg každý druhý týždeň.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Hidradenitis suppurativa

Odporúčaný dávkovací režim Humiry u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) je počiatočná dávka v 1. deň 160 mg (podávaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie za deň počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje 80 mg o dva týždne v 15. deň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). O dva týždne neskôr (29. deň) pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). V priebehu liečby Humirou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Humirou používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Humiry 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je možné znovu zaviesť (pozri časť 5.1).

Prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Humiry u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 a následne 40 mg v 2. týždni. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 (dávka podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledované 80 mg v 2. týždni (dávka podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň).

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Humirou a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, Humira sa môže aj v takom prípade znova podávať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Humiry každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4 týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ulcerózna kolitída

Odporúčaná úvodná dávka Humiry u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg v 2. týždni (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Po úvodnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánne.

Počas udržiavacej liečby je možné znižovať dávky kortikosteroidov v súlade s miestnymi odporúčaniami pre klinickú prax.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Humiry každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 2 – 8 týždňov liečby. V liečbe Humirou sa neodporúča pokračovať u pacientov, u ktorých došlo počas tohto obdobia k zlyhaniu odpovede na liečbu.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída

Odporúčané dávkovanie Humiry u dospelých pacientov s uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Skúsenosti so začatím liečby samotnou Humirou sú obmedzené. Liečbu Humirou možno začať v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo s inými nebiologickými imunomodulačnými liekmi. Dávku súbežne podávaných kortikosteroidov možno začať znižovať v súlade s klinickou praxou po uplynutí dvoch týždňov od začatia liečby Humirou.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Humira nebola študovaná v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

Odporúčaná dávka Humiry u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Humira sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 1. Dávkovanie Humiry u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
10 kg až < 30 kg	20 mg každý druhý týždeň
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Humiry u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Artritída spojená s entezitídou

Odporúčaná dávka Humiry u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku od 6 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 2). Humira sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 2. Dávkovanie Humiry u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	20 mg každý druhý týždeň
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

Humira sa neskúmala u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Neexistuje žiadne relevantné použitie Humiry u detí pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Humiry u pacientov s ložiskovou psoriázou vo veku od 4 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 3). Humira sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 3. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	Úvodná dávka 20 mg, potom nasleduje 20 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky
≥ 30 kg	Úvodná dávka 40 mg, potom nasleduje 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, u ktorého nedošlo počas tohto obdobia k odpovedi.

Ak je indikovaná opätovná liečba Humirou, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

Bezpečnosť Humiry u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou bola hodnotená v priemere počas 13 mesiacov.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich (vo veku od 12 rokov, s hmotnosťou aspoň 30 kg)

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania u dospievajúcich pacientov s HS. Dávkovanie Humiry u týchto pacientov sa stanovilo na základe farmakokinetického modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka Humiry je 80 mg v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa, podávaná subkutánnou injekciou.

U dospievajúcich pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

V priebehu liečby Humirou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Humirou používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Humiry je možné podľa potreby znovu zaviesť.

Prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri údaje o dospelých pacientoch v časti 5.1).

Neexistuje žiadne relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 12 rokov pre túto indikáciu.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Humiry u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 4). Humira sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 4. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

Hmotnosť pacienta	**Úvodná dávka**	**Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom**
< 40 kg	• 40 mg v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky: • 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky: • 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni	40 mg každý druhý týždeň

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:
- < 40 kg: 20 mg každý týždeň
- ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do 12. týždňa, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Humiry u pacientov s ulceróznou kolitídou vo veku 6 až 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 5). Humira sa podáva ako subkutánna injekcia.

Tabuľka 5. Dávka Humiry u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom*
< 40 kg	• 80 mg v týždni 0 (podané ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a • 40 mg v 2. týždni (podané ako jedna 40 mg injekcia)	• 40 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 160 mg v týždni 0 (podané ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a • 80 mg v 2. týždni (podané ako dve 40 mg injekcie v jeden deň)	• 80 mg každý druhý týždeň

*Pediatrickí pacienti, ktorí dosiahnu počas liečby Humirou vek 18 rokov, majú pokračovať v používaní predpísanej udržiavacej dávky.

U pacientov, ktorí počas 8 týždňov nevykazujú znaky odpovede je potrebné pokračovanie liečby po uplynutí tohto obdobia starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Humira môže byť dostupná v rôznych silách a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Humiry u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 6). Humira sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

V prípade uveitídy u pediatrických pacientov nie sú žiadne skúsenosti s liečbou Humirou bez súbežnej liečby metotrexátom.

Tabuľka 6. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s uveitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
< 30 kg	20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom

Keď sa liečba Humirou začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg u pacientov < 30 kg alebo 80 mg u pacientov ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky Humiry u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 2 roky.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Spôsob podávania

Humira sa podáva subkutánnou injekciou. Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Humira je k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a formách.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Humirou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Humirou sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli vystavení tuberkulóze a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a prínosy liečby Humirou (pozri *Iné oportúnne infekcie)*.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Humirou objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a majú podstúpiť kompletné diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie Humiry sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Humiry u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súbežnej imunosupresívnej liečby.

Ťažké infekcie

Ťažké infekcie, vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza boli hlásené u pacientov používajúcich Humiru.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických skúšaniach zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

Tuberkulóza

Tuberkulóza, vrátane reaktivácie a nového nástupu tuberkulózy bola hlásená u pacientov, liečených Humirou. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t.j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Humirou musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skríningové vyšetrenia (t.j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka) (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do Informačnej kartičky pre pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Humirou sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Humirou začať vhodná antituberkulózna preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulóznej liečby pred začatím podávania Humiry sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu a majú negatívny test na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulóznej liečbe sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby Humirou znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Humirou alebo po jej ukončení objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

Iné oportúnne infekcie

U pacientov používajúcich Humiru sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifkované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má predpokladať možnosť invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Humiry sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

<u>Reaktivácia hepatitídy B</u>

U pacientov používajúcich antagonisty TNF, vrátane Humiry, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t.j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Humirou majú byť pacienti vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Humirou, sa majú podrobne sledovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Humiry a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane Humiry, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému, vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia, vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Humiry u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Humirou. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Humirou a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s Humirou boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách s Humirou sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní Humiry. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu Humirou a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

V štúdii u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení Humirou, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B- a NK- buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov, v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaniach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika, existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventuálne riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčené.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov išlo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-bunkových lymfómov sa pri liečbe Humirou vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom

ochorení čreva súbežne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a Humirou. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Humirou nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňujúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s Humirou po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Humirou u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby Humirou. U pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane adalimumabu, bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhodobou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), alebo u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, majú byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopénia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní Humiry boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Humiru musia byť upozornení na to, aby ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Humirou.

Očkovanie

V štúdii u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom, sa pozorovali podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, liečených Humirou.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie u pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Humirou.

Pacientov, používajúcich Humiru, je možné súbežne očkovať, s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdii s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich Humiru boli hlásené aj

prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Humira používať s opatrnosťou. Humira je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Humirou ukončiť.

Autoimunitné procesy

Liečba Humirou môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Humirou rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Humira ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súbežnom použití anakinry a etanerceptu, iného antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry. (Pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie adalimumabu a iných biologických DMARDs (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane vážnych infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. (Pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

K dispozícii je limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených Humirou. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Humiru a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich Humiru a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Dostupné údaje naznačujú, že Humira nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení Humirou, bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich sa skončili fatálne. Pri liečbe starších pacientov je treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Humira sa študovala u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom.
Pri podávaní Humiry spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie Humiry bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia Humiry a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia Humiry a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Humiry.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery malformácie u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31; 95 % CI 0,38 – 4,52) a 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14; 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a vážne alebo oportúnne infekcie a neboli hlásené žiadne mŕtvonarodené deti alebo malignity. Interpretácia údajov môže byť ovplyvnená metodologickými obmedzeniami štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného charakteru štúdie.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab podávaný v gravidite môže vzhľadom na inhibíciu TNFα ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí narodených ženám ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že adalimumab sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, adalimumab prítomný v materskom mlieku je v koncentráciách 0,1 % až 1 % sérovej hladiny matky. Perorálne podávané proteíny imunoglobulínu G prechádzajú proteolýzou v čreve a majú zlú biologickú dostupnosť. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že Humira sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Humira sa študovala u 9506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartitídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, so psoriázou, s hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6089 pacientov používajúcich Humiru a 3801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojitozaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií bol 5,9 % u pacientov liečených Humirou a 5,4 % u pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest a zápal prinosových dutín), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

U Humiry boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je Humira, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.
Pri použití Humiry boli hlásené aj fatálne infekcie a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopénie, aplastickej anémie, centrálne a periférne prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, stavov podobných lupusu a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti mali nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobnú frekvencii a typ ako tie, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7 veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté(≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000) a neznáme (nie je možné odhadnúťz dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 7
Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej komplexom *Mycobacterium avium*), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída[1)]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	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 sezónnej alergie)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Menej časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitída
	Zriedkavé	Anafylaxia[1)]
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny nátria v krvi, hypokalciémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda[1)], tremor, neuropatia
	Zriedkavé	Sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillanov-Barrého syndróm)[1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	Dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu[1)], arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie
	Zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm
	Menej časté	Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia[1)], intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok[1)]
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza[1)]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea a vracanie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia[1)]
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	Hepatitída, reaktivácia hepatidídy B[1)], autoimunitná hepatitída[1)]
	Neznáme	Zlyhanie pečene[1)]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)[1)], žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia[1)], svrbenie[1)]
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	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	Bolesť kostrových svalov
	Časté	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	Syndróm podobný lupusu[1]
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Poškodenie obličiek, hematúria
	Menej časté	Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka[1]

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Menej časté	Zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Neznáme	Zvýšenie 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 Humirou jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom Humiry.

Uveitída

Bezpečnostný profil u pacientov s uveitídou liečených Humirou každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom Humiry.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiach u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených Humirou objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo aktívna kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiach sa u dospelých a u detí liečených Humirou vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe Humirou.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených Humirou a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s Humirou u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonálna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózysa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V štúdii s Humirou v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou) neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientorokov pozorované žiadne malignity. Naviac sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s Humirou u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní Humiry u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V klinickom skúšaní Humiry u 93 pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou pri expozícii 65,3 pacientorokov neboli pozorované u pediatrických pacientov žiadne malignity. V štúdii s Humirou v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní Humiry trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacientorokov medzi 5291 pacientmi liečenými Humirou v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacientorokov medzi 3444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby Humirou bola 4,0 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými Humirou a 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamocelulárne karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými Humirou a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými Humirou a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené predĺžené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka zahŕňajúce 6427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, je približne 8,5 na 1000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených Humirou a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3441 pacientov liečených Humirou klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupusová nefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

Poruchafunkcie pečene a žlčových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x horná hranica normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených Humirou a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientov liečených Humirou a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenia hladín ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytli v skúšaní fázy 3 s Humirou u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 0,9 % pacientov liečených Humirou a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V skúšaní fázy 3 s Humirou u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov po dobu až 52 týždňov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po úvodnej liečbe, upravenej podľa telesnej hmotnosti, prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených Humirou a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V klinickom skúšaní fázy 3 s Humirou u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s Humirou (úvodné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, potom 40 mg každý týždeň od 4. týždňa), u pacientov s hidradenitis suppurativa s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 16 týždňov nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientov liečených Humirou a 0,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s Humirou (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených Humirou a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených Humirou a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovanom skúšaní Humiry fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N=93), ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň (N=31) a udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň (N=32), po úvodnej, hmotnosti prispôsobenej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg

(maximálne 80 mg) v 2. týždni (N=63), alebo po úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebe v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N=30) nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 1,1 % (1/93) pacientov.

U všetkých indikácií v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení na trh boli u pacientov liečených adalimumabom, hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene, ako je hepatitída, vrátane autoimunitnej hepatitídy.

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich s vážnymi infekciami pri kombinácii Humiry a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní s Humirou samotnou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α).
ATC kód: L04AB04

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 and p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC_{50} 10,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe Humirou pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní Humiry sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených Humirou zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby Humirou aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a hidradenitis suppurativa. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek exprimujúcich

zápalové markery v čreve vrátane signifikantnej redukcie expresie TNFα. Endoskopické štúdie na intestinálnej mukóze preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Humira bola hodnotená u viac ako 3000 pacientov vo všetkých klinických skúšaniach zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť Humiry bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov. Bolesť v mieste vpichu Humiry 40 mg/0,4 ml bola hodnotená v dvoch randomizovaných, aktívne kontrolovaných, jednoducho zaslepených, skrížených štúdiách s dvoma terapeutickými obdobiami.

V RA štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg Humiry alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg Humiry a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V RA štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, a ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach od 12,5 do 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg Humiry každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg Humiry každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg Humiry/MTX každý druhý týždeň až po dobu 10 rokov.

V RA štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatologickou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahŕňajú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg Humiry alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg Humiry každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg Humiry každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

V každej zo štúdií RA VI a VII sa hodnotilo 60 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou vo veku 18 rokov a viac. Zapísaní pacienti buď práve dostávali Humiru 40 mg/0,8 ml a hodnotili svoju priemernú bolesť v mieste vpichu ako najmenej 3 cm (na stupnici VAS od 0 do 10 cm), alebo to boli subjekty bez predchádzajúcej biologickej liečby, ktorí začínali liečbu

Humirou 40 mg/0,8 ml. Pacienti boli randomizovaní tak, že dostali jednu dávku Humiry 40 mg/0,8 ml alebo Humiry 40 mg/0,4 ml, s následnou jednou injekciou opačnej liečby pri ďalšej dávke.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou RTG výsledkov). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života. Primárny koncový ukazovateľ v RA štúdiách VI a VII bola bolesť v mieste podania injekcie bezprostredne po podaní injekcie, meraná na stupnici VAS od 0 do 10 cm.

ACR odpoveď

Percento pacientov liečených Humirou, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8
ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách
(percento pacientov)

Odpoveď	RA štúdia I[a]**		RA štúdia II[a]**		RA štúdia III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Humira[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Humira[b] n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Humira[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

[a] RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch
[b] 40 mg Humiry podávanej každý druhý týždeň
[c] MTX = metotrexát
**p < 0,01; Humira verzus placebo

V RA štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdii III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odozvou udržala odozvu pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na Humiru 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR 70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených Humirou spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou ($p < 0,001$).

V RA štúdiách I - IV dosiahli pacienti liečení Humirou štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom, a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia Humirou a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia Humirou v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9
ACR odpoveď v RA štúdii V
(percento pacientov)

Odpoveď	**MTX n = 257**	**Humira n = 274**	**Humira/MTX n = 268**	**Hodnota p[a]**	**Hodnota p[b]**	**Hodnota p[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] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu Humirou 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou Humira/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených Humirou v monoterapii. Kombinovaná terapia Humira/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a Humirou ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanou v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu Humirou v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu Humira/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby Humirou. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

Rádiografická odpoveď

V RA štúdii III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených Humirou bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (Total Sharp Score - TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených Humirou/metotrexátom sa zistila

významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 10).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg Humiry každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg Humiry každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, definovaného ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

Tabuľka 10
Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdii III

	Placebo/MTX[a]	Humira/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % interval spoľahlivosti[b])	Hodnota p
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 Humirou.
[c] na základe analýzy poradia
[d] zúženie kĺbovej štrbiny (Joint Space Narrowing – JSN)

V RA štúdii V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 11).

Tabuľka 11
Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdii V

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Humira n = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Humira/MTX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p[a]	Hodnota p[b]	Hodnota p[c]
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote ≤ 0,5) významne vyššie pri kombinovanej terapii Humira/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou Humirou (50,7 %, p < 0,002, resp. 44,5 %, p < 0,001).

V otvorenej predĺženej štúdii RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, Humirou v monoterapii a na kombinovanú liečbu

Humirou/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných skúšaniach indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdii III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania Humiry vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy Humiry vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únava (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT).

Väčšina jedincov, ktorí dosiahli zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III a ktorí pokračovali v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do 520. týždňa (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do 156. týždňa (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V RA štúdii V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe Humira/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii Humirou v 52. týždni a zostalo väčšie až do 104. týždňa. U 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú predĺženú štúdiu, sa počas 10 rokov liečby zachovalo zlepšenie telesných funkcií.

Bolesť v mieste vpichu

V združených skrížených štúdiách RA VI a VII zameraných na reumatoidnú artritídu bol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel bolesti v mieste vpichu bezprostredne po podaní dávky medzi Humirou 40 mg/0,8 ml a Humirou 40 mg/0,4 ml (priemerná hodnota VAS na škále od 0 do 10 cm bola 3,7 cm verzus 1,2 cm; $p < 0,001$). To predstavuje medián zníženie bolesti v mieste vpichu na úrovni 84 %.

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

V dvoch randomizovaných 24 týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie Humiry v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súbežne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podávala Humira 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n = 215; 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

Vo väčšej AS štúdii I s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených Humirou v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v 2. týždni a pretrvávala počas 24 týždňov (tabuľka 12).

Tabuľka 12
Účinnosť v placebom kontrolovanej AS Štúdii – Štúdia I
Redukcia prejavov a príznakov

Odpoveď	**Placebo N = 107**	**Humira N = 208**
ASAS[a] 20		
Týždeň 2	16 %	42 %***
Týždeň 12	21 %	58 %***
Týždeň 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Týždeň 2	3 %	16 %***
Týždeň 12	10 %	38 %***
Týždeň 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Týždeň 2	0 %	7 %**
Týždeň 12	5 %	23 %***
Týždeň 24	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
Týždeň 2	4 %	20 %***
Týždeň 12	16 %	45 %***
Týždeň 24	15 %	42 %***

***,** Štatisticky signifikanné v rozsahu p < 0,001; < 0,01 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom v týždňoch 2, 12 a 24
[a] Assessments in Ankylosing Spondylitis
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti liečení Humirou vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v 12. týždni a pretrvávalo do 24. týždňa ako u SF36 tak aj v dotazníku Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdii II u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou (nr-axSpA). Štúdia nr-axSpA I hodnotila pacientov s aktívnou nr-axSpA. Štúdia nr-axSpA II bola štúdia s vysadením liečby u pacientov s aktívnou nr-axSpA, ktorí dosiahli remisiu počas otvorenej liečby Humirou.

Štúdia nr-axSpA I

Štúdia nr-axSpA I bola randomizovaná, 12-týždňová dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila Humiru 40 mg podávanú každý druhý týždeň 185 pacientom s aktívnou nr-axSpA (priemerné východiskové skóre aktivity ochorenia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bolo 6,4 u pacientov liečených Humirou a 6,5 pre pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 1 NSAID alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAID kontraindikované.

Tridsaťtri (18 %) pacientov bolo súbežne liečených chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, a 146 (79 %) pacientov s NSAID na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza,

v ktorej dostávali pacienti Humiru 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov. Výsledky v 12. týždni ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnejnr-axSpA u pacientov liečených Humirou v porovnaní s placebom (tabuľka 13).

Tabuľka 13
Účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii nr-axSpA I

Dvojito zaslepená Odpoveď v 12. týždni	**Placebo N = 94**	**Humira N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS čiastočná remisia	5 %	16 %*
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	- 0,3	- 1,0***
ASDAS neaktívna choroba	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	- 0,3	- 4,7***
SPARCC[h] MRI krížovodriekové kĺby[d,i]	- 0,6	- 3,2**
SPARCC MRI chrbtica[d,j]	- 0,2	- 1,8**

[a]Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] priemerná zmena od východiskovej hodnoty
[e] n = 91 placebo a n = 87 Humira
[f] CRP test s vysokou citlivosťou (mg/l)
[g] n = 73 placebo a n = 70 Humira
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n = 84 placebo a Humira
[j] n = 82 placebo a n = 85 Humira
***, **, * štatisticky signifikantné v rozsahu p < 0,001; < 0,01, resp.< 0,05 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom

V otvorenom predĺžení skúšania sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe Humirou do 156. týždňa.

Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu meraného testom hs-CRP a MRI u krížovodriekových kĺbov aj u chrbtice sa u pacientov liečených Humirou udržalo do 156. resp. 104. týždňa.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené pomocou dotazníkov HAQ-S a SF-36. Humira preukázala štatisticky významne väčšie zlepšenie v celkovom skóre v HAQ-S a v skóre fyzickej zložky (Physical Component Score, PCS) v SF-36 od začiatku do 12. týždňa v porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a fyzickými funkciami sa udržalo v priebehu otvoreného predĺženia štúdie až do 156. týždňa.

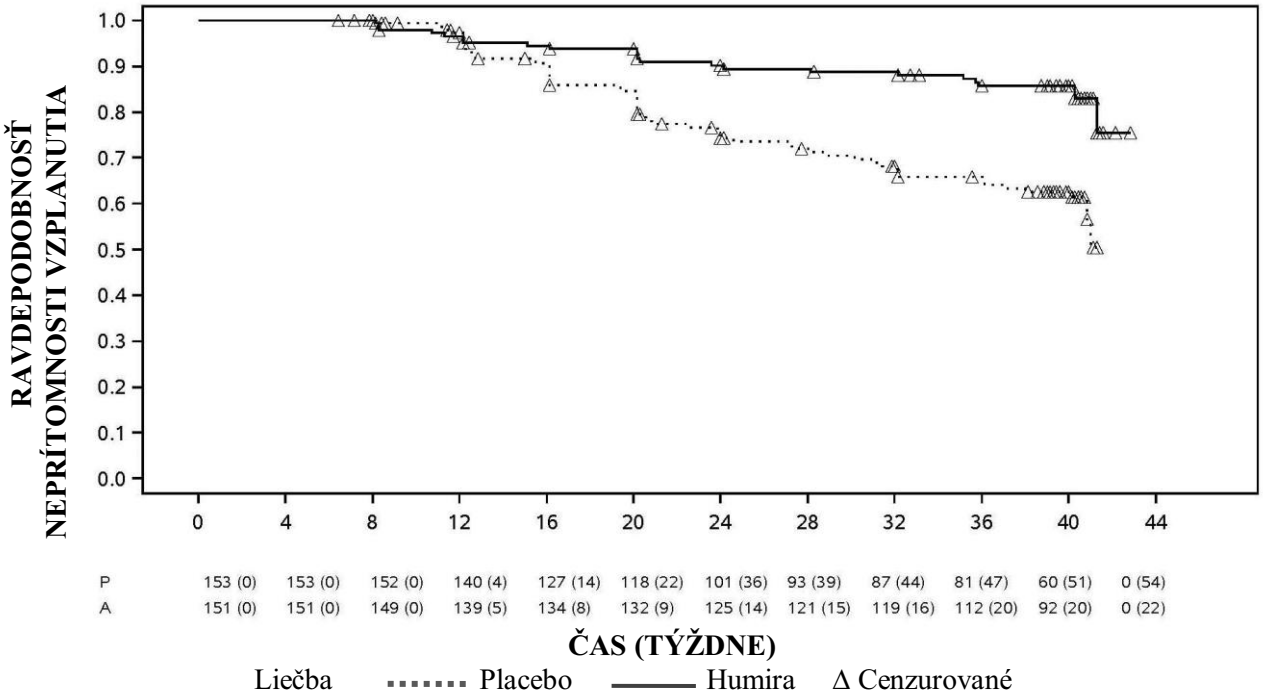
Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAID alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAID kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali Humiru 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas 28 týždňov. Títo pacienti mali aj objektívny dôkaz o zápale krížovodriekových kĺbov alebo chrbtice získaný pomocou MRI alebo na základe zvýšenej hladiny hs-CRP. Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu počas najmenej 12 týždňov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v týždňoch 16, 20, 24 a 28) počas otvoreného obdobia, boli

následne randomizovaní na pokračovanie liečby Humirou 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) (N = 152) alebo na podávanie placeba (N = 153) počas ďalších 40 týždňov v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom období (celkové trvanie štúdie 68 týždňov). Pacienti, u ktorých došlo počas dvojito zaslepeného obdobia k vzplanutiu, mali dovolenú záchrannú liečbu Humirou 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas najmenej 12 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov bez vzplanutia do 68. týždňa štúdie. Vzplanutie bolo definované ako ASDAS ≥ 2,1 pri dvoch po sebe idúcich návštevách v rozmedzí štyroch týždňov. Väčší podiel pacientov používajúcich Humiru nezaznamenal počas dvojito zaslepeného obdobia žiadne vzplanutie ochorenia v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (70,4 % vs 47,1 %, p < 0,001) (obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do vzplanutia ochorenia v štúdii nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)); a = HUMIRA (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)).

Spomedzi 68 pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu v skupine pridelenej na vysadenie liečby, 65 pacientov dokončilo 12 týždňov záchrannej liečby Humirou, z ktorých 37 (56,9 %) opäť dosiahlo remisiu (ASDAS < 1,3) po 12 týždňoch opätovného začiatku otvorenej liečby.

Do 68. týždňa pacienti, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu Humirou, vykazovali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA v porovnaní s pacientmi pridelenými na vysadenie liečby počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie (tabuľka 14).

Tabuľka 14
Účinnosť v placebom kontrolovanom období štúdii nr-axSpA II

Dvojito zaslepená odpoveď v 68. týždni	**Placebo N = 153**	**Humira N = 152**
ASAS[a,b] 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b] 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] Čiastočná remisia	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] Neaktívne ochorenie	33,3 %	57,2 %***
Čiastočné vzplanutie[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu
[b] Východisková hodnota je definovaná ako východisková hodnota otvorenej fázy, keď majú pacienti aktívne ochorenie.
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Čiastočné vzplanutie je definované ako ASDAS ≥ 1,3, ale < 2,1 počas 2 po sebe idúcich návštev.
***, ** Štatisticky významné pri p < 0,001 resp. < 0,01 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom.

Psoriatická artritída

Humira 40 mg, podávaná každý druhý týždeň, bola študovaná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, PsA štúdiách I a II. V PsA štúdii I, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdii II, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD. Po ukončení oboch štúdií bolo 383 pacientov vybraných do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa pacientom podávalo 40 mg Humiry každý druhý týždeň.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov so psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti Humiry u týchto pacientov.

Tabuľka 15
ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou (percento pacientov)

	PsA štúdia I		PsA štúdia II	
Odpoveď	Placebo N = 162	Humira N = 151	Placebo/ Humira[c] N = 49	Humira N = 51
ACR 20				
12. týždeň	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. týždeň	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
12. týždeň	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. týždeň	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
12. týždeň	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. týždeň	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** p < 0,001 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom
* p < 0,05 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom
N/A nevzťahuje sa

ACR odpovede v PsA štúdii I boli podobné pri súbežnom podávaní metotrexátu, aj bez neho. V otvorenej rozšírenej štúdii pretrvávali odpovede ACR až 136 týždňov.

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a chodidiel sa urobili na začiatku a v 24. týždni počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podávala Humira alebo placebo a v 48. týždni, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podávala Humira. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (modified Total Sharp Score, mTSS), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným pre reumatoidnú artritídu).

V porovnaní s liečbou placebom znížila liečba Humirou rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, ktorá bola hodnotená ako zmena oproti východiskovému mTSS (priemer ± SD) 0,8 ± 2,5 v skupine s placebom (v 24. týždni) v porovnaní s hodnotami 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) v skupine s Humirou (v 48. týždni).

Z pacientov liečených Humirou, ktorí boli bez rádiografickej progresie oproti východiskovému stavu po týždeň 48 (n = 102), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby. Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v 24. týždni u pacientov liečených Humirou štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s liečbou placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do 136. týždňa.

Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % BSA a index plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súbežnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo Humiru v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg Humiry každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v 33. týždni udržali odpoveď ≥ PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podávanie 40 mg Humiry každý druhý týždeň alebo placeba počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť Humiry v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku Humiry 80 mg a potom 40 mg Humiry každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce Humiru a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v 8. týždni a/alebo 12 mali odpoveď ≥ PASI 50, sa dávky ďalej nezvyšovali. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“(< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní fázy 2 a fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného predĺženého klinického skúšania s podávaním Humiry najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v 16. týždni odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 16 a 17).

Tabuľka 16
Štúdia I so psoriázou (REVEAL) Účinnosť v 16. týždni

	Placebo N = 398 n (%)	**Humira 40 mg každý druhý týždeň N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisté/minimálne	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané akopriemerná hodnota [b] p < 0,001; Humira verzus placebo		

Tabuľka 17
Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) Účinnosť v 16. týždni

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Humira 40 mg každý druhý týždeň N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: čisté/minimálne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p < 0,001 Humira verzus placebo [b] p < 0,001 Humira verzus metotrexát [c] p < 0,01 Humira verzus placebo [d] p < 0,05 Humira verzus metotrexát			

V štúdii I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v 33. týždni boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podávala Humira, p < 0,001 (skóre PASI po 33. týždni a v 52. týždni alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6–bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu Humirou v trvaní 52 týždňov v štúdii I so psoriázou a v liečbe Humirou pokračovali v otvorenom predĺženom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti a tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) skóre PASI 75 dosiahlo 69,6 % pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 55,7 %.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby.

Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1% [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

Pri hodnotení indexu DLQI (Dermatology Life Quality Index) sa preukázali významné zlepšenia v 16. týždni v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skór SF-36 v porovnaní s placebom v štúdii I boli tiež významné.

V otvorenej predĺženej štúdii u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % zvýšená zo 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov odpoveď PASI 75.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť Humiry v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg Humiry, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA "čisté" alebo "takmer čisté" pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali Humiru v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť Humiry v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg Humiry, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (po jednom týždni od úvodnej dávky) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba Humirou v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 18). Humira preukázala liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA ≥ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a ≥ 5 % (40 % pacientov)).

Tabuľka 18
Účinnosť v štúdii IV so psoriázou v 16., 26. a 52. týždni

Koncový ukazovateľ	16. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň Otvorená fáza liečby
	Placebo N = 108	Humira 40 mg eow N = 109	Placebo N = 108	Humira 40 mg eow N = 109	Humira 40 mg eow N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisté/minimálne a ≥ 2 stupne zlepšenia (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, Humira *verzus* placebo					

Pacienti liečení Humirou preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (Dermatology Life Quality Index) v porovnaní s placebom.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnosť a účinnosť Humiry boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdii u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa (HS), ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď na aspoň 3-mesačnú skúšobnú systémovú antibiotickú terapiu. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

V štúdii HS-I (PIONEER I) bolo hodnotených 307 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo Humiru v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0; 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. Súbežné používanie antibiotík v priebehu štúdie nebolo dovolené. Po 12 týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali Humiru vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (Humira 40 mg každý týždeň, Humira 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B Humiru 40 mg každý týždeň.

V štúdii HS-II (PIONEER II) bolo hodnotených 326 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo Humiru v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. 19,3 % pacientov pokračovalo v priebehu štúdie v základnej perorálnej liečbe antibiotikami. Po 12. týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali Humiru vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (Humira 40 mg každý týždeň, Humira 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B placebo.

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií HS-I a HS-II, boli vhodní na zaradenie do otvorenej predĺženej štúdie, v ktorej bola Humira 40 mg podávaná každý týždeň. Priemerná expozícia v celej populácii s adalimumabom bola 762 dní. Počas všetkých 3 štúdií pacienti používali lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie.

<u>*Klinická odpoveď*</u>

Zníženie zápalových lézií a prevencia zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl boli hodnotené pomocou klinickej odpovede pri hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - HiSCR, najmenej 50 % zníženie celkového počtu abscesov a zápalových uzlíkov bez nárastu počtu abscesov a bez nárastu počtu vytekajúcich fistúl v porovnaní s východiskovým stavom). Zníženie bolesti kože súvisiacej s HS bolo hodnotené pomocou číselnej hodnotiacej stupnice u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s počiatočným východiskovým skóre 3 alebo viac na 11-bodovej stupnici.

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených Humirou v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdii HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 19). U pacientov liečených Humirou sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

Tabuľka 19: Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II

	Štúdia HS I		Štúdia HS II	
	Placebo	**Humira 40 mg raz týždenne**	**Placebo**	**Humira 40 mg raz týždenne**
Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % zníženie bolesti kože[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, Humira verzus placebo [a] →U všetkých randomizovaných pacientov. [b] →U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť.				

Liečba Humirou 40 mg každý týždeň významne znížila riziko zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl. V prvých 12 týždňoch štúdií HS-I a HS-II približne dvakrát vyšší podiel pacientov v skupine s placebom v porovnaní s tými, ktorí boli v skupine liečenej Humirou, zaznamenal zhoršenie abscesov (23,0 % verzus 11,4 %) a vytekajúcich fistúl (30,0 % verzus 13,9 %).

Výraznejšie zlepšenia v 12. týždni oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom bolo preukázané v kvalite života súvisiacej so zdravím kože, ktorá bola meraná Dermatologickým indexom kvality života (Dermatology Life Quality Index - DLQI; štúdie HS-I a HS-II), v celkovej spokojnosti pacienta s medikamentóznou liečbou, ktorá bola meraná Dotazníkom na zisťovanie spokojnosti s liečbou - medikamentózna liečba (TSQM; štúdie HS-I a HS-II), a vo fyzickom zdraví, ktoré bolo merané pomocou skóre súhrnnej hodnoty fyzických komponentov SF-36 (štúdia HS-I).

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na Humiru 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe Humirou raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 20).

Tabuľka 20: Podiel pacientov[a], ktorí dosiahli HiSCR[b] v 24. a 36. týždni po zmene liečby Humirou raz týždenne v 12. týždni

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	**Humira 40 mg každý druhý týždeň N = 70**	**Humira 40 mg raz týždenne N = 70**
24. týždeň	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. týždeň	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
[a]Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na Humiru 40 mg raz týždenne. [b]Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede.			

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu Humirou, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1%. Pri dlhodobejšej týždennej liečbe Humirou 40 mg v trvaní 96 týždňov neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

U pacientov, ktorým bola liečba Humirou vysadená v 12. týždni v štúdiách HS-I a HS-II, sa hodnota HiSCR 12 týždňov po opätovnom nasadení Humiry 40 mg raz týždenne vrátila na úrovne podobné tým, ktoré boli pozorované pred vysadením (56,0 %).

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila u viac ako 1500 pacientov s mierne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby: Crohn's Disease Activity Index - CDAI ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v používaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdii I (CLASSIC I) a v CD štúdii II (GAIN). V CD štúdii I bolo 299 pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaných do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg Humiry v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni. V CD štúdii II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg Humiry v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdii III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni. V 4. týždni boli pacienti v štúdii s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do 4. týždňa bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po 8. týždni.

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdii I a CD štúdii II sú uvedené v tabuľke 21.

Tabuľka 21
Indukcia klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom			**CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom**	
	Placebo N = 74	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Humira 160/80 mg N = 159**
4. týždeň					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania Humira verzus placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do 8. týždňa pozorovali podobné počty remisií a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov v 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 22. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

Tabuľka 22
Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	Placebo	**Humira 40 mg každý druhý týždeň**	**Humira 40 mg každý týždeň**
26. týždeň	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas > = 90 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)**

* $p < 0,001$ pre Humiru verzus placebo, porovnania párových hodnôt
** $p < 0,02$ pre Humira verzus placebo, porovnania párových hodnôt
[a] z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených Humirou v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do 4. týždňa, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do 12. týždňa. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, neviedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117 z 276 pacientov zo štúdie CD I a 272 zo 777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III pokračovalo v liečbe až do klinickej remisie. Klinická odpoveď (CR-100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

<u>*Kvalita života*</u>

V CD štúdii I a CD štúdii II sa v 4. týždni dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín Humira 80/40 mg a Humira 160/80 mg v porovnaní s placebom a v 26. a 56. týždni sa pozorovalo v CD štúdii III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania Humiry sa hodnotila u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdii UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v týždni 0 a 2, 160 mg Humiry v týždni 0 a následne 80 mg v 2. týždni alebo 80 mg Humiry v týždni 0 a následne 40 mg v 2. týždni. Po 2. týždni dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre52. t≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v 8. týždni.

V štúdii UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg Humiry v týždni 0, 80 mg v 2. týždni a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v8. týždni a udržanie remisie v 52. týždni.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg Humiry, dosiahli klinickú remisiu v 8. týždni v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdii UC-I (18 % vs. 9 %, p = 0,031) a v štúdii UC-II (17 % vs. 9 %, p = 0,019). U 21 zo 41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdii UC-II podávala Humira a ktorí dosiahli remisiu v 8. týždni, bola dosiahnutá remisia aj v52. týždni.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v tabuľke 23.

Tabuľka 23
Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdii UC-II
(percento pacientov)

	Placebo	**Humira 40 mg každý druhý týždeň**
52. týždeň	**N = 246**	**N = 248**
Klinická odpoveď	18 %	30 %*
Klinická remisia	9 %	17 %*
Hojenie sliznice	15 %	25 %*
Remisia bez steroidov po ≥ 90 dní[a]	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. a 52. týždeň		
Udržanie odpovede	12 %	24 %**
Udržanie remisie	4 %	8 %*
Udržanie hojenia sliznice	11 %	19 %*

Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1;
Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 alebo absolútny RBS 0 alebo 1;
* p < 0,05 párové porovnanie hodnôt u Humiry v porovnaní s placebom
** p < 0,001 párové porovnanie hodnôt u Humiry v porovnaní s placebom.
[a] Z tých, ktorí na začiatku dostávali kortikosteroidy.

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v 8. týždni, malo v 52. týždni 47 % odpoveď, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa zahojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdii UC-II zlyhala predtým liečba antagonistom TNF infliximabom. Účinnosť adalimumabu u týchto pacientov bola znížená v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli liečení antagonistom TNF. Medzi pacientmi, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF, dosiahli v 52. týždni remisiu 3 % pacientov na placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UC-I a UC-II mali možnosť prejsť do otvorenej dlhodobej predĺženej štúdie (UC-III). Po 3 rokoch liečby adalimumabom 75 % pacientov (301/402) zotrvalo v klinickej remisii podľa parciálneho Mayo skóre.

Frekvencia hospitalizácií

Počas 52-týždňového sledovania v štúdiách UC-I a UC-II bola v ramene s adalimumabom pozorovaná nižšia frekvencia hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a hospitalizácií súvisiacich s UC v porovnaní s ramenom s placebom. Počet hospitalizácií z akejkoľvej príčiny v skupine liečenej adalimumabom bol 0,18 pacientorokov v porovnaní s 0,26 pacientorokov v skupine s placebom a zodpovedajúce údaje pre hospitalizácie súvisiace s UC boli 0,12 pacientorokov v porovnaní s 0,22 pacientorokov.

Kvalita života

V štúdii UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ).

Uveitída

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriórnou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriórnou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo Humiru v úvodnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povolené bolo súbežné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdii UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdii UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich chronickú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczložkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (anterior chamber - AC), hodnotení zákalu sklovca (vitreous haze - VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (best corrected visual acuity - BCVA).

Pacienti, ktorí dokončili štúdie UV I a UV II boli vhodní na zaradenie do nekontrolovanej dlhodobej predĺženej štúdie s pôvodne plánovaným trvaním 78 týždňov. Pacienti mali možnosť pokračovať v liečbe aj po 78. týždni, pokým mali prístup k Humire.

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených Humirou oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 24). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok Humiry na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

Tabuľka 24
Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

Analýza **Liečba**	**N**	**Zlyhanie N (%)**	**Medián času do zlyhania (mesiace)**	**HR[a]**	**IS 95 % pre HR[a]**	**Hodnota *P*[b]**
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NO[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

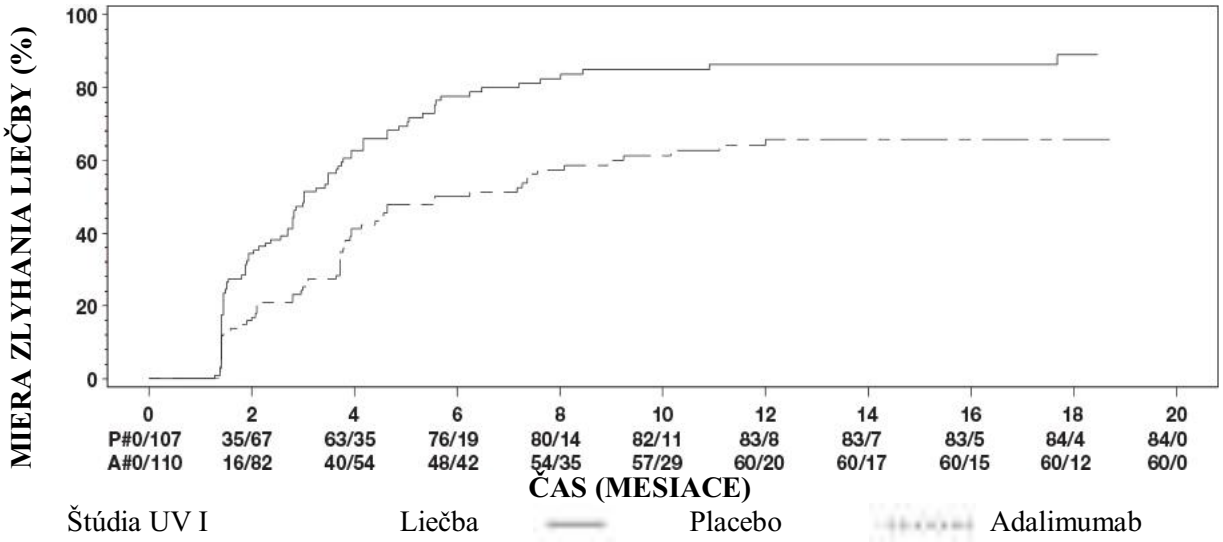
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

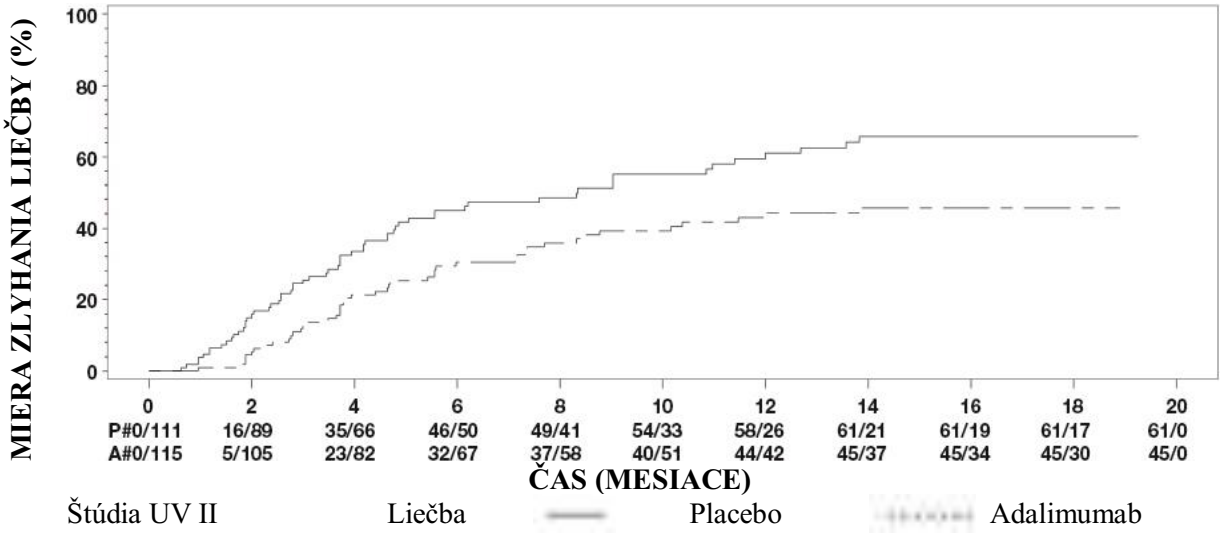
[a] HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.

[b] 2-stranná hodnota *P* z logaritmického testu poradí.

[c] NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)





Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = HUMIRA (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdii UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdii UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 424 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 60 pacientov považovaných za nevhodných (napr. v dôsledku odchýlok alebo sekundárnych komplikácií diabetickej retinopatie v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómie) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 364 zostávajúcich pacientov 269 hodnotiteľných pacientov (74 %) dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 216

(80,3 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek v prednej komore ≤ 0,5+, stupeň hodnotenia zákalu sklovca ≤ 0,5+) so súčasnou dávkou steroidov ≤ 7,5 mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

V oboch klinických štúdiách sa merali výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi s použitím dotazníka NEI VFQ-25. Výsledky Humiry boli číselne priaznivejšie pre väčšinu vedľajších skóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pre celkové videnie, bolesť oka, videnie na blízko, duševné zdravie a celkové skóre v štúdii UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdii UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre Humiru v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.

Imunogenita

Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmý vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pacienti v štúdiách s reumatoidnou artritídou I, II a III boli testovaní na protilátky proti adalimumabu v rôznych časových intervaloch počas 6 až 12 mesiacov. V kľúčových štúdiách sa zistili protilátky proti adalimumabu u 5,5 % (58/1053) pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 0,5 % (2/370) u placeba. U pacientov, ktorí nedostávali súbežne metotrexát, bol výskyt 12,4 % v porovnaní s 0,6 %, keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, boli protilátky proti adalimumabu zistené u 15,8 % (27/171) pacientov liečených adalimumabom. U pacientov, ktorí neboli súbežne liečení metotrexátom, bol výskyt 25,6 % (22/86) v porovnaní s 5,9 % (5/85), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom. U pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg, boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7% (1/15) pacientov, a tento jeden pacient bol súbežne liečený metotrexátom.

U pacientov s artritídou spojenou s entezitídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 10,9 % (5/46) pacientov liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súbežne nepodával metotrexát, bol výskyt 13,6 % (3/22) v porovnaní s 8,3 % (2/24), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov so psoriatickou artritídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 38/376 subjektov (10 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súbežne nepodával metotrexát, bol výskyt 13,5 % (24/178 subjektov) v porovnaní so 7 % (14 zo 198 subjektov), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s ankylozujúcou spondylitídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 17/204 subjektov (8,3 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súbežne nepodával metotrexát, bol výskyt 16/185 (8,6 %) v porovnaní s 1/19 (5,3 %), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 8/152 subjektov (5,3 %) liečených kontinuálne adalimumabom.

U pacientov s Crohnovou chorobou boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7/269 subjektov (2,6 %) a u 19/487 subjektov (3,9 %) s ulceróznou kolitídou.

U dospelých pacientov so psoriázou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 77/920 subjektov (8,4 %) liečených adalimumabom v monoterapii.

U dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou dlhodobo liečených adalimumabom, ktorí sa zúčastnili štúdie s vysadením a opätovným nasadením liečby, bol výskyt protilátok proti adalimumabu po opätovnom nasadení liečby (11 zo 482 pacientov; 2,3 %) podobný výskytu zaznamenanému pred vysadením liečby (11 z 590 pacientov; 1,9 %).

U pediatrických pacientov so psoriázou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 5/38 subjektov (13 %) liečených adalimumabom 0,8 mg/kg v monoterapii.

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou sa protilátky proti adalimumabu vyvinuli u 3,3 % pacientov, ktorí dostávali adalimumab.

U dospelých pacientov s neinfekčnou uveitídou boli protilátky proti adalimumabu identifikované u 4,8 % (12/249) pacientov liečených adalimumabom.

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou sa protilátky proti adalimumabu vyvinuli u 3 % pacientov, ktorí dostávali adalimumab.

Pretože analýzy imunogenicity sú pre každý produkt špecifické, nie je vhodné porovnanie s výskytom protilátok proti iným liekom.

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom artritídy, ktoré mali rôzne typy vzplanutia JIA (najčastejšie polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom alebo rozšírená oligoartritída).

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 – 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX neboli nikdy MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdii. Pacienti ostávali na stálych dávkach NSAID a/alebo prednizónu (≤ 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/kg). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti Humiru v dávke 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 25 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 25
Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú dostávali vo fáze OL LI

Veková skupina	Počet pacientov na vstupe n (%)	Minimálna, stredná a maximálna dávka
4 až 7 rokov	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 rokov	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 rokov	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, ktorí v 16. týždni vykázali odpoveď Pediatric ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď Humiru v dávke 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá

vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o ≥ 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

Tabuľka 26
Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdii

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždeň				
Ped ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	Humira/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. 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 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení Humirou a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR30/50/70/90 počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou Humira a MTX v porovnaní s Humirou samotnou. Berúc do úvahy tieto údaje, Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie ako monoterapia iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v otvorenej multicentrickej štúdii u 32 detí (vo veku 2 - < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali 24 mg Humiry/m^2 telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PedACR30 93,5 % resp. 90,0 %. Pomer subjektov s PedACR50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Medzi tými, ktorí odpovedali (pediatrická ACR30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická ACR odpoveď 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali Humiru po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie Humiry v dávke 24 mg/m^2 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/m^2 BSA Humiry až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o - 62,6 % (medián percentuálnej zmeny - 88,9 %) u pacientov v skupine liečenej Humirou v porovnaní s - 11,6 % (medián percentuálnej zmeny - 50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených Humirou, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (tender joint count - TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count- SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.
Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Účinnosť Humiry bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami PGA ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % BSA alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo PASI ≥ 20 alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/chodidiel), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti dostávali Humiru 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg); 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexát 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V 16. týždni malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej Humirou 0,8 mg/kg pozitívnu reakciu, pokiaľ ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (every other week- eow) alebo MTX.

Tabuľka 27: Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v 16. týždni

	MTX[a] N = 37	Humira 0,8mg/kg eow N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisté/minimálne[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = metotrexát [b] P = 0,027; Humira 0,8 mg/kg verzus MTX [c] P = 0,083; Humira 0,8 mg/kg verzus MTX		

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, boli vysadení z liečby po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas ďalších 16 týždňov a miera odpovede pozorovaná pri opakovanej liečbe bola podobná ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: PASI 75 odpoveď 78,9 % (15 z 19 subjektov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 subjektov).

V otvorenom období štúdie boli odpovede PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne zachované až počas ďalších 52 týždňov bez nových bezpečnostných zistení.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania u dospievajúcich pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedá na základe preukázanej účinnosti a vzťahu expozície a odpovede u dospelých pacientov s HS a pravdepodobnosti, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinky lieku sú do značnej miery podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou

úrovňou expozície. Bezpečnosť odporúčanej dávky adalimumabu v dospievajúcej populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých a pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Humira sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) so skóre > 30. U týchto jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci jedinci dostávali v otvorenej fáze úvodnú liečbu dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni jedinci ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg, jedinci < 40 kg.

V 4. týždni boli jedinci randomizovaní 1:1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou dávkou, alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je uvedené v tabuľke 28.

Tabuľka 28
Udržiavací režim

Hmotnosť pacienta	**Nízka dávka**	**Štandardná dávka**
< 40 kg	10 mg každý druhý týždeň	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týždeň	40 mg každý druhý týždeň

Výsledky účinnosti

Primárny koncový ukazovateľ v štúdii bola klinická remisia v 26. týždni definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 29. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 30.

Tabuľka 29
Pediatrická CD štúdia
Klinická remisia PCDAI a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	**Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95**	**Hodnota p***
26. týždeň			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
52. týždeň			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka			

Tabuľka 30
Pediatrická CD štúdia
Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota p[1]
Vysadenie kortikosteroidov	**N = 33**	**N = 38**	
26. týždeň	84,8 %	65,8 %	0,066
52. týždeň	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. týždeň	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka
[2] imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria klinickej odpovede
[3] definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu v porovnaní východiskovým stavom do 26. a 52 týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom boli pozorované u oboch liečebných skupín aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdii a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní u 93 pediatrických pacientov vo veku od 5 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 a endoskopické podskóre 2 alebo 3 body, potvrdené centrálne vyhodnotenou endoskopiou), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú terapiu alebo ju netolerovali. U približne 16 % pacientov v skúšaní zlyhala predchádzajúca anti-TNF liečba. Pacienti, ktorí dostávali v čase prijatia do skúšania kortikosteroidy, mohli po 4. týždni dávku kortikosteroidov znížiť.

V indukčnom období skúšania bolo 77 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 2 na dvojito zaslepenú liečbu Humirou v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni alebo v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, liečbu placebom v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni. Obidve skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Po prijatí dodatku k dizajnu skúšania dostávalo zvyšných 16 pacientov, ktorí boli prijatí v indukčnom období, otvorenú liečbu Humirou v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni.

V 8. týždni bolo 62 pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom), randomizovaných na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu Humirou v dávke 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň alebo udržiavaciu dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý

týždeň. Pred prijatím dodatku k dizajnu skúšania bolo 12 dodatočných pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa PMS, randomizovaných na používanie placeba, neboli však zahrnutí do potvrdzujúcej analýzy účinnosti.

Vzplanutie ochorenia bolo definované ako zvýšenie PMS najmenej o 3 body (u pacientov s PMS 0 až 2 v 8. týždni), najmenej o 2 body (u pacientov s PMS 3 až 4 v 8. týždni) alebo aspoň o 1 bod (u pacientov s PMS 5 až 6 v 8. týždni).

Pacienti, ktorí v 12. týždni alebo neskôr splnili kritériá pre vzplanutie ochorenia, boli randomizovaní na opakovanú úvodnú dávku 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) alebo dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) a naďalej dostávali príslušný režim udržiavacieho dávkovania.

Výsledky účinnosti

Spoločnými primárnymi ukazovateľmi skúšania boli klinická remisia podľa PMS (definovaná ako PMS ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 8. týždni a klinická remisia podľa FMS (Full Mayo Score, celkové Mayo skóre) (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 52. týždni u pacientov, ktorí v 8. týždni dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS.

Miera klinickej remisie podľa PMS v 8. týždni u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich Humiru je uvedená v tabuľke 31.

Tabuľka 31: Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Humira[a] Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	**Humira[b, c] Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni** N=47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [b] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku Humiry 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncový parameter.		

V 52. týždni sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u respondérov v 8. týždni, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov remisii v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali Humiru dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (tabuľka 32).

Tabuľka 32: Výsledky účinnosti v 52. týždni

	Humira[a] Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	**Humira[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] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň [b] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň [c] U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

Ďalšie sledované cieľové parametre účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI ≥ 20 bodov v porovnaní s počiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. a 52. týždni (tabuľka 33).

Tabuľka 33: Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Humira[a] Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	**Humira[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	
	Humira[d] Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	**Humira[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] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[b] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku Humiry 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[d] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň
[e] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň
Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg).
Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové parametre.
Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.

Spomedzi pacientov liečených Humirou, ktorí dostali počas udržiavacieho obdobia opakovanú úvodnú dávku, dosiahli v 52. týždni klinickú odpoveď podľa FMS 2/6 (33 %).

Kvalita života

V skupinách liečených Humirou bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v parametroch kvality života (vrátane IMPACT III) a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivít (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) v porovnaní s počiatočným stavom.

V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s počiatočným stavom a u účastníkov s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní s počiatočným stavom.

Uveitída u pediatrických pacientov

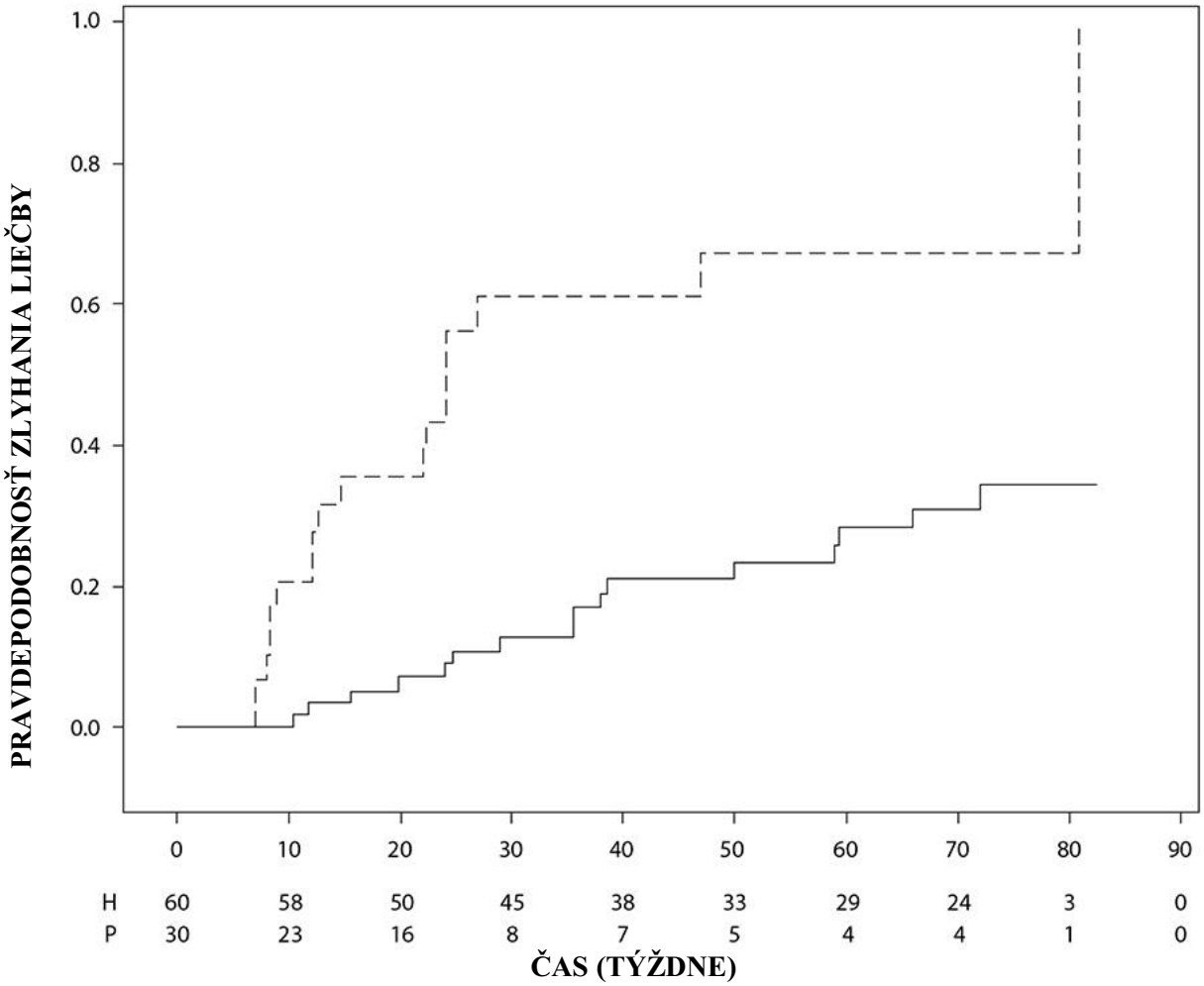
Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo, alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

Klinická odpoveď

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 3, P < 0,0001 z logaritmického testu poradí). Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]).

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdii uveitídy u pediatrických pacientov



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); H = HUMIRA (počet rizikových účastníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, stanovená na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenóznych dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (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.

Po podávaní dávky 24 mg/m^2 (maximum 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola najnižšia priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou JIA, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo 4 roky a viac a mali hmotnosť < 15 kg, ktorým bol podávané dávky adalimumabu 24 mg/m^2, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximum 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 mg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň dospelým pacientom s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou bola v 68. týždni priemerná (± SD) najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 µg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (maximum 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia (± SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg Humiry v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne 7 až 8 µg/ml v 2. a 4. týždni. U pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 12. do 36. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 8 do 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Odporúčaná dávkovacia schéma u dospievajúcich s HS je 40 mg každý druhý týždeň. Pretože expozícia adalimumabu môže byť ovplyvnená telesnou hmotnosťou, u dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou a nedostatočnou odpoveďou môže byť prospešné dávkovanie 40 mg každý týždeň, ktoré je odporúčané predospelých.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg Humiry v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg Humiry v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg Humiry v týždni 0 nasledovaná 80 mg Humiry v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg Humiry každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

V otvorenej liečbe pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V 4. týždni boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) alebo nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždni boli 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie (±SD) koncentrácie adalimumabu 9,5 ± 5,6 µg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a 3,5 ± 2,2 µg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v 52. týždni priemerné (±SD) sérové koncentrácie adalimumabu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 160 mg v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 µg/ml počas obdobia indukcie. Priemerné najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 µg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržiavacia dávka 40 mg Humiry každý druhý týždeň.

Po subkutánnom podaní dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) podľa telesnej hmotnosti každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s ulceróznou kolitídou bola v 52. týždni priemerná najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 5,01±3,28 µg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná (±SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 15,7±5,60 µg/ml.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúce sa použitia úvodnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť úvodná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD a UC).

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejmá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR, 50 (EC50), bola 3 µg/ml (95 % CI: 1 - 6 µg/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentráciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC50 približne 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4 - 47,6 resp. 1,9 - 10,5).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens

adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, anti-adalimumab antibodies - AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Humira nebola študovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdii embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu Cynomolgus, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, a preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Naplnenú striekačku alebo naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Humira sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25°C po dobu až 14 dní. Striekačka alebo pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 14-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:
- 1 naplnenú injekčnú striekačku (0,4 ml sterilného roztoku) s 1 alkoholom napusteným tampónom v blistri.
- 2 naplnené injekčné striekačky (0,4 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
- 4 naplnené injekčné striekačky (0,4 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.

- 6 naplnených injekčných striekačiek (0,4 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere na jednorazové použitie pre pacienta, ktoré obsahuje naplnenú striekačku. Striekačka vo vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:
- 1 naplnené pero (0,4 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi v blistri.
- 2 naplnené perá (0,4 ml sterilného roztoku), každé s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
- 4 naplnené perá (0,4 ml sterilného roztoku), každé s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
- 6 naplnených pier (0,4 ml sterilného roztoku), každé s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. september 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. september 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

1. NÁZOV LIEKU

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Každá 0,8 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 80 mg adalimumabu.

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Každé 0,8 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 80 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok. (injekcia)

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Humira je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, vrátane metotrexátu.
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Humira sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že Humira znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Psoriáza

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú terapiu HS (pozri časti 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprínu (AZA), nebola dostatočná alebo túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov a/alebo 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprínu (AZA), alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Uveitída

Humira je indikovaná na liečbu neinfekčnej intermediárnej a posteriórnej uveitídy a panuveitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na kortikosteroidy nebola dostatočná a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje šetrenie kortikosteroidmi alebo u ktorých liečba kortikosteroidmi nie je vhodná.

Uveitída u pediatrických pacientov

Humira je indikovaná na liečbu chronickej neinfekčnej anteriórnej uveitídy u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú, alebo u ktorých je konvenčná liečba nevhodná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Humirou má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Humira indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Humirou poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Humirou, sa má poskytnúť Informačná kartička pre pacienta.

Po riadnom zácviku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Humiru, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Humirou sa majú optimalizovať iné sprievodné liečby (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka Humiry pre dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Humirou má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby Humirou sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových protizápalových liekov alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede na 40 mg Humiry každý druhý týždeň, môže byť prospešné zvýšenie dávkovania na 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Psoriáza

Odporúčané dávkovanie Humiry u dospelých pacientov je úvodná dávka 80 mg podaná subkutánne, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky sa podáva 40 mg subkutánne každý druhý týždeň. Pre udržiavaciu dávku je k dispozícii Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke alebo naplnenom pere.

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, u ktorého nedošlo počas tejto doby k odpovedi.

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Prínosy a riziká pokračujúcej liečby 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je potrebné starostlivo prehodnotiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou po zvýšení dávkovania (pozri časť 5.1). Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď s dávkovaním 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň, dávkovanie môže byť následne znížené na 40 mg každý druhý týždeň.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Hidradenitis suppurativa

Odporúčaný dávkovací režim Humiry u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) je počiatočná dávka 160 mgv 1. deň (podávaná ako dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje 80 mg o dva týždne v 15. deň. O dva týždne neskôr (29. deň) pokračovať s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. V priebehu liečby Humirou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Humirou používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Humiry 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je možné znovu začať (pozri časť 5.1).

Prínosy a riziká pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Humiry u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledované 40 mg v 2. týždni. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 (podávané ako dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledované 80 mg v 2. týždni.

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Humirou a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, Humira sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Humiry každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4 týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ulcerózna kolitída

Odporúčaná úvodná dávka Humiry u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (podávaná ako dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg v 2. týždni. Po úvodnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánne.

Počas udržiavacej liečby je možné znižovať dávky kortikosteroidov v súlade s miestnymi odporúčaniami pre klinickú prax.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Humiry každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 2 – 8 týždňov liečby. V liečbe Humirou sa neodporúča pokračovať u pacientov, u ktorých došlo počas tohto obdobia k zlyhaniu odpovede na liečbu.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída

Odporúčané dávkovanie Humiry u dospelých pacientov s uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Pre udržiavaciu dávku je k dispozícii Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a/alebo naplnenom pere.Skúsenosti so začatím liečby samotnou Humirou sú obmedzené. Liečbu Humirou možno začať v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo s inými nebiologickými imunomodulačnými liekmi. Dávku súbežne podávaných kortikosteroidov možno začať znižovať v súlade s klinickou praxou po uplynutí dvoch týždňov od začatia liečby Humirou.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Humira nebola študovaná v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Stanovila sa bezpečnosť a účinnosť Humiry u detí vo veku 4 – 17 rokov u ložiskovej psoriázy. Odporúčaná dávka prípravku Humira je maximálne 40 mg na jednu dávku.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich (vo veku od 12 rokov, s hmotnosťou aspoň 30 kg)

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania u dospievajúcich pacientov s HS. Dávkovanie Humiry u týchto pacientov sa stanovilo na základe farmakokinetického modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka Humiry je 80 mg v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa, podávaná subkutánnou injekciou.

U dospievajúcich pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávkovania na 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

V priebehu liečby Humirou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Humirou používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Humiry je možné podľa potreby znovu začať.

Prínosy a riziká pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri údaje o dospelých pacientoch v časti 5.1).

Neexistuje žiadne relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 12 rokov pre túto indikáciu.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Humiry u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Humira sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 1. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

Hmotnosť pacienta	**Úvodná dávka**	**Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom**
< 40 kg	• 40 mg v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky: • 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky: • 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni	40 mg každý druhý týždeň

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:
- < 40 kg: 20 mg každý týždeň
- ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do 12. týždňa, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Humiry u pacientov s ulceróznou kolitídou vo veku 6 až 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 2). Humira sa podáva ako subkutánna injekcia.

Tabuľka 2. Dávka Humiry u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom*
< 40 kg	• 80 mg v týždni 0 (podané ako jedna 80 mg injekcia) a • 40 mg v 2. týždni (podané ako jedna 40 mg injekcia)	• 40 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 160 mg v týždni 0 (podané ako dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a • 80 mg v 2. týždni (podané ako jedna 80 mg injekcia)	• 80 mg každý druhý týždeň

*Pediatrickí pacienti, ktorí dosiahnu počas liečby Humirou vek 18 rokov, majú pokračovať v používaní predpísanej udržiavacej dávky.

U pacientov, ktorí počas 8 týždňov nevykazujú znaky odpovede je potrebné pokračovanie liečby po uplynutí tohto obdobia starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Humira môže byť dostupná v rôznych silách a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Humiry u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 3). Humira sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

V prípade uveitídy u pediatrických pacientov nie sú žiadne skúsenosti s liečbou Humirou bez súbežnej liečby metotrexátom.

Tabuľka 3. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s uveitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
< 30 kg	20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom

Keď sa liečba Humirou začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg u pacientov < 30 kg alebo 80 mg u pacientov ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky Humiry u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 2 roky.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Humira môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Spôsob podávania

Humira sa podáva subkutánnou injekciou. Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Humira je k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a formách.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Humirou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Humirou sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli vystavení tuberkulóze a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a prínosy liečby Humirou (pozri *Iné oportúnne infekcie)*.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Humirou objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a podstúpiť kompletné diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie Humiry sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Humiry u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súbežnej imunosupresívnej liečby.

Ťažké infekcie

Ťažké infekcie, vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza boli hlásené u pacientov používajúcich Humiru.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických skúšaniach zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

Tuberkulóza

Tuberkulóza, vrátane reaktivácie a nového nástupu tuberkulózy bola hlásená u pacientov, liečených Humirou. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t.j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Humirou musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skríningové vyšetrenia (t.j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka) (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do Informačnej kartičky pre pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Humirou sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Humirou začať vhodná antituberkulózna preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulóznej liečby pred začatím podávania Humiry sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu a majú negatívny test na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulóznej liečbe sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby Humirou znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Humirou alebo po jej ukončení objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

Iné oportúnne infekcie

U pacientov používajúcich Humiru sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súbežným šokom alebo bez neho, sa má predpokladať možnosťinej invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Humiry sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

<u>Reaktivácia hepatitídy B</u>

U pacientov, používajúcich antagonisty TNF, vrátane Humiry, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t.j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Humirou by pacienti mali byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Humirou, sa majú podrobne sledovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Humiry a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane Humiry, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému, vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia, vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Humiry u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Humirou. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Humirou a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s Humirou boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách s Humirou sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní Humiry. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu Humirou a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

V štúdii u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení Humirou, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B- a NK- buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov, v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaniach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika, existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventuálne riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčené.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov išlo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T- bunkového lymfómu. Tento zriedkavý typ T bunkového -lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T- bunkových lymfómov sa pri liečbe Humirou vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súbežne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné

riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a Humirou. Riziko vzniku hepatosplenického T- bunkového lymfómu u pacientov liečených Humirou nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňajúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s Humirou po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Humirou u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby Humirou. U pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane adalimumabu, bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhodobou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), alebo u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, majú byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopénia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní Humiry boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Humiru musia byť upozornení na to, aby ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Humirou.

Očkovanie

V štúdii u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom, sa pozorovali po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou podobné protilátkové odpovede. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, liečených Humirou.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie u pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Humirou.

Pacientov, používajúcich Humiru, je možné súbežne očkovať, s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdii s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich Humiru boli hlásené aj prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním

(trieda I/II podľa NYHA) sa má Humira používať s opatrnosťou. Humira je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Humirou ukončiť.

Autoimunitné procesy

Liečba Humirou môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Humirou rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Humira ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súbežnom použití anakinry a etanerceptu, iného antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobná toxicita môže vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry. (Pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie adalimumabu a iných biologických DMARDs (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane vážnych infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. (Pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

K dispozícii je len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených Humirou. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Humiru a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich Humiru a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Dostupné údaje naznačujú, že Humira nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení Humirou, bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich sa skončili fatálne. Pri liečbe starších pacientov je treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Humira sa študovala u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom.
Pri podávaní Humiry spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie Humiry bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia Humiry a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia Humiry a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Humiry.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery malformácie u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31; 95 % CI 0,38 – 4,52) a 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14; 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a vážne alebo oportúnne infekcie a neboli hlásené žiadne mŕtvonarodené deti alebo malignity. Interpretácia údajov môže byť ovplyvnená metodologickými obmedzeniami štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného charakteru štúdie.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab podávaný v gravidite môže vzhľadom na inhibíciu TNFα ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí, narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že adalimumab sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, adalimumab prítomný v materskom mlieku je v koncentráciách 0,1 % až 1 % zo sérovej hladiny matky. Perorálne podávané proteíny imunoglobulínu G prechádzajú proteolýzou v čreve a majú zlú biologickú dostupnosť. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že Humira sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Humira sa študovala u 9506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartitídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartitídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, s hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6089 pacientov používajúcich Humiru a 3801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito zaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií bol 5,9 % u pacientov liečených Humirou a 5,4 % u pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest a zápal prinosových dutín), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

U Humiry boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je Humira, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.
Pri použití Humiry boli hlásené aj fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopénie, aplastickej anémie, centrálne a periférne prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, stavov podobných lupusu a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti mali nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobnú frekvencie a typ ako tie, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 4 veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000) a neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 4
Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej komplexom *Mycobacterium avium*), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída[1)]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	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 sezónnej alergie)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Menej časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitída
	Zriedkavé	Anafylaxia[1)]
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	Hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny nátria v krvi, hypokalciémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda[1)], tremor, neuropatia
	Zriedkavé	Sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm)[1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	Dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu[1)], arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie
	Zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm
	Menej časté	Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia[1)], intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok[1)]
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza[1)]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea a vracanie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia[1)]
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	Hepatitída, reaktivácia hepatitídy B[1)], autoimunitná hepatitída[1)]
	Neznáme	Zlyhanie pečene[1)]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)[1)], žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia[1)], svrbenie[1)]
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	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	Bolesť kostrových svalov
	Časté	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	Syndróm podobný lupusu[1)]
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Poškodenie obličiek, hematúria
	Menej časté	Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka[1)]

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Menej časté	Zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Neznáme	Zvýšenie 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 Humirou jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom Humiry.

Uveitída

Bezpečnostný profil u pacientov s uveitídou liečených Humirou každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom Humiry.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených Humirou objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo aktívna kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách sa u dospelých a u detí liečených Humirou vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe Humirou.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených Humirou a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s Humirou u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonálna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V štúdii s Humirou v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou) neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientorokov pozorované žiadne malignity. Naviac sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s Humirou u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní Humiry u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V klinickom skúšaní Humiry u 93 pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou pri expozícii 65,3 pacientorokov neboli pozorované u pediatrických pacientov žiadne malignity. V štúdii s Humirou v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní Humiry trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacientorokov medzi 5291 pacientmi liečenými Humirou v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacientorokov medzi 3444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby Humirou bola 4,0 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými Humirou a 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamocelulárne karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými Humirou a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými Humirou a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené predĺžené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka zahŕňajúce 6427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, je približne 8,5 na 1000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít 2,7 na 1000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených Humirou a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3441 pacientov liečených Humirou klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupusová nefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žlčových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x horná hranica normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených Humirou a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientov liečených Humirou a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenia hladín ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytli v skúšaní fázy 3 s Humirou u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 0,9 % pacientov liečených Humirou a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V štúdii fázy 3 s Humirou u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov po dobu až 52 týždňov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po úvodnej liečbe, upravenej podľa telesnej hmotnosti, prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených Humirou a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V klinickom skúšaní fázy 3 s Humirou u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s Humirou (úvodné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, potom 40 mg každý týždeň od 4. týždňa), u pacientov s hidradenitis suppurativa s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 16 týždňov nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientov liečených Humirou a 0,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s Humirou (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených Humirou a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených Humirou a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovanom skúšaní Humiry fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N=93), ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý

týždeň (N=31) a udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň (N=32), po úvodnej, hmotnosti prispôsobenej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N=63), alebo po úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebe v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N=30) nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 1,1 % (1/93) pacientov.

U všetkých indikácií v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení na trh boli u pacientov, liečených adalimumabom, hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene, ako je hepatitída, vrátane autoimunitnej hepatitídy.

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich s vážnymi infekciami pri kombinácii Humiry a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní s Humirou samotnou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α).
ATC kód: L04AB04

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 and p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC_{50} 10,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe Humirou pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny protein (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní Humiry sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených Humirou zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby Humirou aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a hidradenitis suppurativa. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich

zápalové markery v čreve, vrátane signifikantnej redukcie expresie TNFα. Endoskopické štúdie na intestinálnej mukóze preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Humira bola hodnotená u viac ako 3000 pacientov vo všetkých klinických skúšaniach zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť Humiry bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov. Bolesť v mieste vpichu Humiry 40 mg/0,4 ml bola hodnotená v dvoch randomizovaných, aktívne kontrolovaných, jednoducho zaslepených, skrížených štúdiách s dvoma terapeutickými obdobiami.

V RA štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg Humiry alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg Humiry a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V RA štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku ≥ 18 rokov a ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach od 12,5 do 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg Humiry každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg Humiry každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg Humiry/MTX každý druhý týždeň až po dobu až 10 rokov.

V RA štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku ≥ 18 rokov. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatologickou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahrňujú metotrexát, leflunomid, hydroxychlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg Humiry alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť kombinovanej liečby 40 mg Humiry každý druhý týždeň/metotrexát, 40 mg Humiry každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg Humiry každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

V každej zo štúdií RA VI a VII sa hodnotilo po 60 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou vo veku 18 rokov a viac. Zapísaní pacienti buď práve dostávali Humiru 40 mg/0,8 ml a hodnotili svoju priemernú bolesť v mieste vpichu ako najmenej 3 cm (na stupnici VAS od 0 do 10 cm), alebo to boli subjekty bez predchádzajúcej biologickej liečby, ktorí začínali liečbu

Humirou 40 mg/0,8 ml. Pacienti boli randomizovaní tak, že dostali jednu dávku Humiry 40 mg/0,8 ml alebo Humiry 40 mg/0,4 ml, s následnou jednou injekciou opačnej liečby pri ďalšej dávke.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiách RA I, II a III a sekundárnym ukazovateľom v štúdii RA IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou RTG výsledkov). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života. Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu RA VI a VII bola bolesť v mieste vpichu bezprostredne po podaní injekcie meraná na stupnici VAS od 0 do 10 cm.

ACR odpoveď

Percento pacientov liečených Humirou, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70 bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5
ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách
(percento pacientov)

Odpoveď	RA štúdia I[a]**		RA štúdia II[a]**		RA štúdia III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Humira[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Humira[b] n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Humira[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

[a] RA štúdia i po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch
[b] 40 mg Humiry podávanej každý druhý týždeň
[c] MTX = metotrexát
**p < 0,01, Humira *verzus* placebo

V RA štúdiách I – IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdii III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odpoveďou udržala odpoveď pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na Humiru 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) malo odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) malo odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) malo odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) malo odpoveď ACR 70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených Humirou spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou ($p < 0,001$).

V RA štúdiách I – IV dosiahli pacienti liečení Humirou štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia Humirou a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia Humirou v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6
ACR odpoveď v RA štúdii V
(percento pacientov)

Odpoveď	**MTX n = 257**	**Humira n = 274**	**Humira/MTX n = 268**	**Hodnota p[a]**	**Hodnota p[b]**	**Hodnota p[c]**
ACR 20						
Týždeň 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Týždeň 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Týždeň 52	45,9 %	41,2%	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Týždeň 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Týždeň 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Týždeň 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu Humirou 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou Humira/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených Humirou v monoterapii. Kombinovaná terapia Humira/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a Humirou ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanou v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu Humirou v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu Humira/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby Humirou. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

Rádiografická odpoveď

V RA štúdii III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených Humirou bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených Humirou/metotrexátom sa zistila významne menšia

rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 7).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg Humiry každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg Humiry každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

Tabuľka 7
Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdii III

	Placebo/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % interval spoľahlivosti[b])	Hodnota p
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 Humirou.
[c]na základe analýzy poradia
[d]zúženie kĺbovej štrbiny

V RA štúdii V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8
Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdii V

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Humira n = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Humira/MTX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p[a]	Hodnota p[b]	Hodnota p[c]
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote ≤ 0,5) významne vyššie pri kombinovanej terapii Humira/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou Humirou (50,7 %, p < 0,002, resp. 44,5 %, p < 0,001).

V otvorenej predĺženej štúdii RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, Humirou v monoterapii a na kombinovanú liečbu

Humirou/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez rádiografickej progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných skúšaniach indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdii III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni u všetkých dávok/schém podávania Humiry vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy Humiry vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS), ako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT).

Väčšina jedincov, ktorí dosiahli zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III a ktorí pokračovali v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do 520. týždňa (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do 156. týždňa (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V RA štúdii V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe Humira/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii Humirou v 52. týždni a zostalo väčšie až do 104. týždňa. U 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú predĺženú štúdiu, sa počas 10 rokov liečby zachovalo zlepšenie telesných funkcií.

Bolesť v mieste vpichu

V združených skrížených štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu RA VI a VII bol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel bolesti v mieste vpichu bezprostredné po podaní dávky medzi Humirou 40 mg/0,8 ml a Humirou 40 mg/0,4 ml (priemerná hodnota na škále od 0 do 10 cm VAS bola 3,7 cm oproti 1,2 cm, $p < 0,001$). To predstavuje medián zníženie bolesti v mieste vpichu na úrovni 84 %.

Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % BSA a index plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo Humiru v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg Humiry každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v 33. týždni udržali odpoveď ≥ PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg Humiry každý druhý týždeň alebo placeba počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby

priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment,PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého" (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké" (41 %) až „veľmi ťažké" (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť Humiry v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku Humiry 80 mg a potom 40 mg Humiry každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce Humiru a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom,ktorým sa podával MTX, a ktorí v 8. týždni a/alebo 12 mali odpoveď ≥ PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho" (< 1 %) po „stredne ťažké" (48 %), „ťažké" (46 %) až „veľmi ťažké" (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním Humiry najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v 16. týždni odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 9 a 10).

Tabuľka 9
Štúdia I so psoriázou (REVEAL)
Účinnosť v 16. týždni

	Placebo N = 398 n (%)	**Humira 40 mg každý druhý týždeň N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisté/minimálne	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota [b] $p < 0,001$; Humira verzus placebo		

Tabuľka 10
Štúdia II so psoriázou (CHAMPION)
Účinnosť v 16. týždni

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Humira 40 mg každý druhý týždeň N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: čisté/minimálne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] $p < 0,001$ Humira verzus placebo [b] $p < 0,001$ Humira verzus metotrexát [c] $p < 0,01$ Humira verzus placebo [d] $p < 0,05$ Humira verzus metotrexát			

V štúdii I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v 33. týždni boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podávala Humira, $p < 0,001$ (skóre PASI po 33. týždni a v 52. týždni alebo pred ním vyústilo do

odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6–bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu Humirou v trvaní 52 týždňov v štúdii I so psoriázou a v liečbe Humirou pokračovali v otvorenom predĺženom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze, v ktorej sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti alebo tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, dosiahlo po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) 69,6 % z týchto pacientov skóre PASI 75 a 55,7 % skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1% [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

Pri hodnotení indexu DLQI (Dermatology Life Quality Index) sa preukázali významné zlepšenia v 16. týždni v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skór SF-36 v porovnaní s placebom v štúdii I boli tiež významné.

V otvorenej rozšírenej štúdii u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % stupňovaná od 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov odpoveď PASI 75.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť Humiry v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg Humiry, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA "čisté" alebo "takmer čisté" pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali Humiru v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť Humiry v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg Humiry, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba Humirou v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index skóre závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 11). Humira preukázala liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA ≥ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a ≥ 5 % (40 % pacientov)).

Tabuľka 11
Účinnosť v štúdii IV so psoriázou v 16., 26. a 52. týždni

Koncový ukazovateľ	16. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň Otvorená fáza liečby
	Placebo N = 108	Humira 40 mg eow N = 109	Placebo N = 108	Humira 40 mg eow N = 109	Humira 40 mg eow N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisté/minimálne a ≥ 2 stupne zlepšenia (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, Humira *verzus* placebo					

Pacienti liečení Humirou preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (Dermatology Life Quality Index) v porovnaní s placebom.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnosť a účinnosť Humiry boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdii u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa (HS), ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď na aspoň 3-mesačnú skúšobnú systémovú antibiotickú terapiu. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

V štúdii HS-I (PIONEER I) bolo hodnotených 307 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo Humiru v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0; 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. Súbežné používanie antibiotík v priebehu štúdie nebolo dovolené. Po 12 týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali Humiru vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (Humira 40 mg každý týždeň, Humira 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B Humiru 40 mg každý týždeň.

V štúdii HS-II (PIONEER II) bolo hodnotených 326 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo Humiru v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. 19,3 % pacientov pokračovalo v priebehu štúdie v základnej perorálnej liečbe antibiotikami. Po 12. týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali Humiru vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (Humira 40 mg každý týždeň, Humira 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B placebo.

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií HS-I a HS-II, boli vhodní na zaradenie do otvorenej predĺženej štúdie, v ktorej bola Humira 40 mg podávaná každý týždeň. Priemerná expozícia v celej populácii s adalimumabom bola 762 dní. Počas všetkých 3 štúdií pacienti používali lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie.

Klinická odpoveď

Zníženie zápalových lézií a prevencia zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl boli hodnotené pomocou klinickej odpovede pri hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - HiSCR, najmenej 50 % zníženie celkového počtu abscesov a zápalových uzlíkov bez nárastu počtu abscesov a bez nárastu počtu vytekajúcich fistúl v porovnaní s východiskovým stavom). Zníženie bolesti kože súvisiacej s HS bolo hodnotené pomocou číselnej hodnotiacej stupnice u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s počiatočným východiskovým skóre 3 alebo viac na 11-bodovej stupnici.

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených Humirou v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdii HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 12). U pacientov liečených Humirou sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

Tabuľka 12: Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II

	Štúdia HS I		**Štúdia HS II**	
	Placebo	**Humira 40 mg raz týždenne**	**Placebo**	**Humira 40 mg raz týždenne**
Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % zníženie bolesti 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, Humira verzus placebo [a]→U všetkých randomizovaných pacientov. [b]→U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť				

Liečba Humirou 40 mg každý týždeň významne znížila riziko zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl. V prvých 12 týždňoch štúdií HS-I a HS-II približne dvakrát vyšší podiel pacientov v skupine s placebom v porovnaní s tými, ktorí boli v skupine liečenej Humirou, zaznamenal zhoršenie abscesov (23,0 % verzus 11,4 %) a vytekajúcich fistúl (30,0 % verzus 13,9 %).

Výraznejšie zlepšenia v 12. týždni oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom bolo preukázané v kvalite života súvisiacej so zdravím kože, ktorá bola meraná Dermatologickým indexom kvality života (Dermatology Life Quality Index - DLQI; štúdie HS-I a HS-II), v celkovej spokojnosti pacienta s medikamentóznou liečbou, ktorá bola meraná Dotazníkom na zisťovanie spokojnosti s liečbou - medikamentózna liečba (TSQM; štúdie HS-I a HS-II), a vo fyzickom zdraví, ktoré bolo merané pomocou skóre súhrnnej hodnoty fyzických komponentov SF-36 (štúdia HS-I).

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na Humiru 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe Humirou raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 13).

Tabuľka 13: Podiel pacientov[a], ktorí dosiahli HiSCR[b] v 24. a 36. týždni po zmene liečby Humirou raz týždenne v 12. týždni

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	**Humira 40 mg každý druhý týždeň N = 70**	**Humira 40 mg raz týždenne N = 70**
24. týždeň	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. týždeň	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
[a]Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na Humiru 40 mg raz týždenne. [b]Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede.			

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu Humirou, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1%. Pri

dlhodobejšej týždennej liečbe Humirou 40 mg v trvaní 96 týždňov neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

U pacientov, ktorým bola liečba Humirou vysadená v 12. týždni v štúdiách HS-I a HS-II, sa hodnota HiSCR 12 týždňov po opätovnom zavedení Humiry 40 mg raz týždenne vrátila na úrovne podobné tým, ktoré boli pozorované pred vysadením (56,0 %).

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila u viac ako 1500 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby: Crohn's Disease Activity Index - CDAI ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v používaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdii I (CLASSIC I) a v CD štúdii II (GAIN). V CD štúdii I bolo 299 pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaných do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg Humiry v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni. V CD štúdii II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg Humiry v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdii III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni. V 4. týždni boli pacienti v štúdii s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do 4. týždňa bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po 8. týždni.

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdii I a CD štúdii II sú uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14
Indukcia klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom			**CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom**	
	Placebo N = 74	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Humira 160/80 mg N = 159**
4. týždeň					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania Humira verzus placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do 8. týždňa pozorovali podobné počty remisií a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov v 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 15. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

Tabuľka 15
Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	Placebo	**Humira 40 mg každý druhý týždeň**	**Humira 40 mg každý týždeň**
26. týždeň	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas > = 90 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)**

* $p < 0,001$ pre Humiru verzus placebo, porovnania párových hodnôt
** $p < 0,02$ pre Humira verzus placebo, porovnania párových hodnôt
[a] u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených Humirou v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do 4. týždňa, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do 12. týždňa. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, neviedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117 z 276 pacientov zo štúdie CD I a 272 zo 777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III pokračovalo v liečbe až do klinickej remisie. Klinická odpoveď (CR-100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

Kvalita života

V CD štúdii I a CD štúdii II sa v 4. týždni dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín Humira 80/40 mg a Humira 160/80 mg v porovnaní s placebom a v 26. a 56. týždni sa pozorovalo v CD štúdii III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania Humiry sa overila u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdii UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v týždni 0 a 2 a 160 mg Humiry v týždni 0 a následne 80 mg v 2. týždni alebo 80 mg Humiry v týždni 0 a následne 40 mg v 2. týždni. Po 2. týždni dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v 8 týždni.

V štúdii UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg Humiry v týždni 0, 80 mg v 2. týždni a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v 8. týždni a udržanie remisie v 52. týždni.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg Humiry, dosiahli klinickú remisiu v 8. týždni v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdii UC-I (18 % vs. 9 %, p = 0,031) a v štúdii UC-II (17 % vs. 9 %, p = 0,019). U 21 zo 41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdii UC-II podávala Humira a ktorí dosiahli remisiu v 8. týždni, bola dosiahnutá remisia aj v 52. týždni.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v tabuľke 16.

Tabuľka 16
Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdii UC-II
(percento pacientov)

	Placebo	**Humira 40 mg každý druhý týždeň**
52. týždeň	**N = 246**	**N = 248**
Klinická odpoveď	18 %	30 %*
Klinická remisia	9 %	17 %*
Hojenie sliznice	15 %	25 %*
Remisia bez steroidov po ≥ 90 dní[a]	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. a 52 týždeň		
Udržanie odpovede	12 %	24 %**
Udržanie remisie	4 %	8 %*
Udržanie hojenia sliznice	11 %	19 %*

Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1;
Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 alebo absolútny RBS 0 alebo 1;
* p < 0,05 párové porovnanie hodnôt u Humiry v porovnaní s placebom
** p < 0,001 párové porovnanie hodnôt u Humiry v porovnaní s placebom.
[a] Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy.

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v 8. týždni, malo v 52. týždni 47 % odozvu, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdii UC-II zlyhala predtým liečba antagonistom TNF infliximabom. Účinnosť adalimumabu u týchto pacientov bola znížená v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli liečení antagonistom TNF. Medzi pacientmi, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF, dosiahli v 52. týždni remisiu 3 % pacientov na placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UC-I a UC-II mali možnosť prejsť do otvorenej dlhodobej rozšírenej štúdie (UC-III). Po 3 rokoch liečby adalimumabom 75 % pacientov (301/402) zotrvalo v klinickej remisii podľa parciálneho Mayo skóre.

Frekvencia hospitalizácií

Počas 52-týždňového sledovania v štúdiách UC-I a UC-II bola v ramene s adalimumabom pozorovaná nižšia frekvencia hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a hospitalizácií súvisiacich s UC v porovnaní s ramenom s placebom. Počet hospitalizácií z akejkoľvek príčiny v skupine liečenej adalimumabom bol 0,18 pacientorokov v porovnaní s 0,26 pacientorokov v skupine s placebom a zodpovedajúce údaje pre hospitalizácie súvisiace s UC boli 0,12 pacientorokov v porovnaní s 0,22 pacientorokov.

Kvalita života

V štúdii UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ).

Uveitída

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriórnou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriórnou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo Humiru v úvodnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povolené bolo súbežné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdii UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdii UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich chronickú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczložkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (anterior chamber - AC), hodnotení zákalu sklovca (vitreous haze - VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (best corrected visual acuity - BCVA).

Pacienti, ktorí dokončili štúdie UV I a UV II boli vhodní na zaradenie do nekontrolovanej dlhodobej predĺženej štúdie s pôvodne plánovaným trvaním 78 týždňov. Pacienti mali možnosť pokračovať v liečbe aj po 78. týždni, pokým mali prístup k Humire.

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených Humirou oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 17). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok Humiry na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 1).

Tabuľka 17
Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

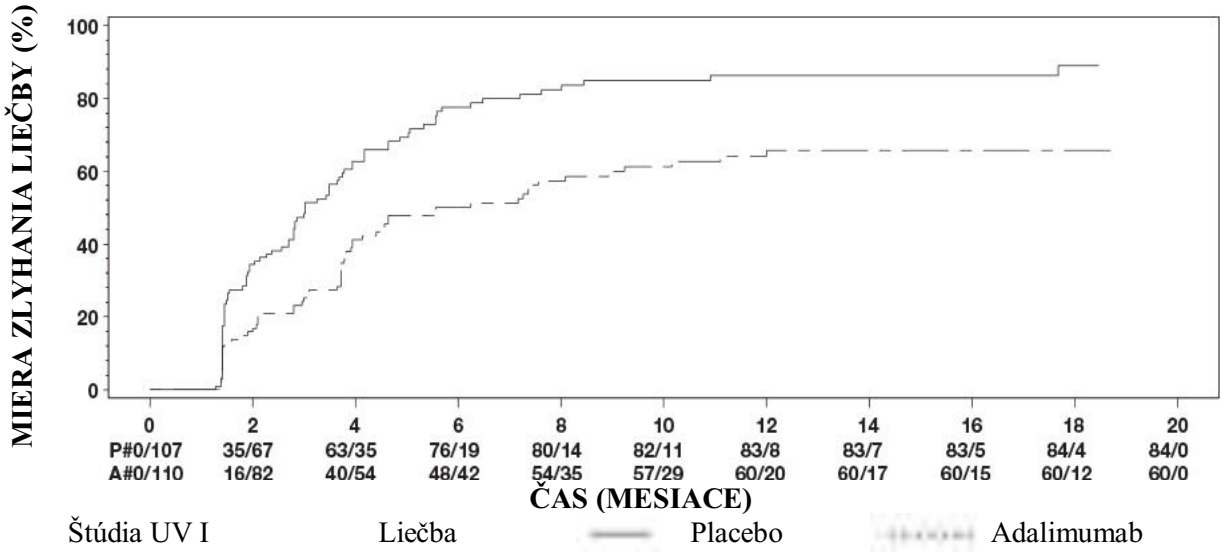
Analýza Liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (mesiace)	HR[a]	IS 95 % pre HR[a]	Hodnota *P*[b]
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NO[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

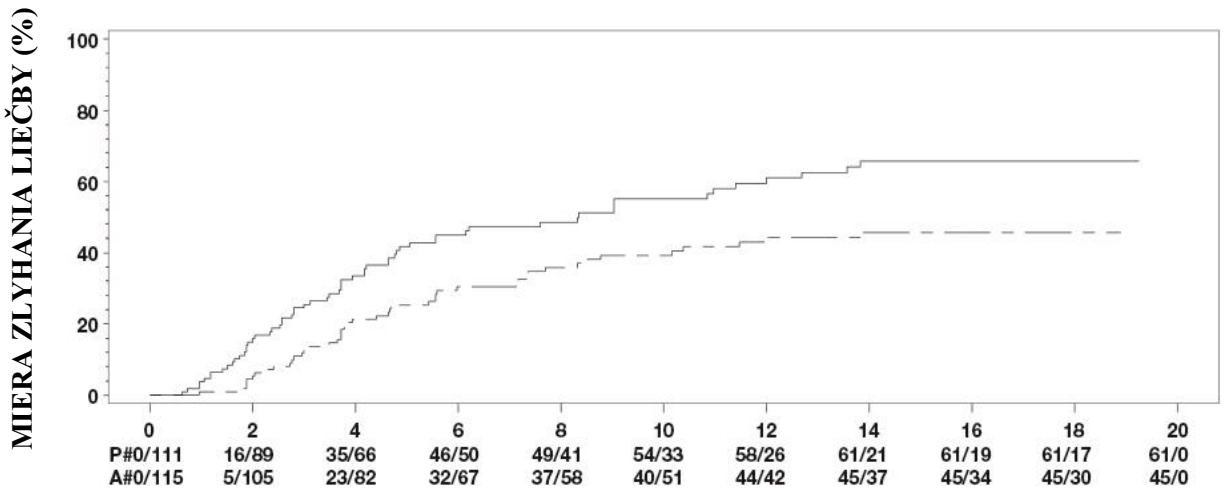
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

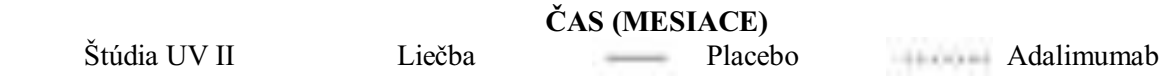
10. HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.
11. 2-stranná hodnota *P* z logaritmického testu poradí.

NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)







Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = HUMIRA (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdii UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdii UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale aj ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 424 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 60 pacientov považovaných za nevhodných (napr. v dôsledku odchýlok alebo sekundárnych komplikácií diabetickej retinopatie v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómie) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 364 zostávajúcich pacientov 269 hodnotiteľných pacientov (74 %) dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 216 (80,3 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek v prednej komore ≤ 0,5+, stupeň hodnotenia zákalu sklovca ≤ 0,5+) so súčasnou dávkou steroidov ≤ 7,5 mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

V oboch klinických štúdiách sa merali výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi s použitím dotazníka NEI VFQ-25. Výsledky Humiry boli číselne priaznivejšie pre väčšinu vedľajších skóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pre celkové videnie, bolesť oka, videnie na blízko, duševné zdravie a celkové skóre v štúdii UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdii UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre Humiru v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.
Imunogenita

Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmý vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pacienti v štúdiách s reumatoidnou artritídou I, II a III boli testovaní na protilátky proti adalimumabu v rôznych časových intervaloch počas 6 až 12 mesiacov. V kľúčových štúdiách sa zistili protilátky proti adalimumabu u 5,5 % (58/1053) pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 0,5 % (2/370) u placeba. U pacientov, ktorí nedostávali súbežne metotrexát, bol výskyt 12,4 % v porovnaní s 0,6 %, keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s Crohnovou chorobou boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7/269 subjektov (2,6 %) a u 19/487 subjektov (3,9 %) s ulceróznou kolitídou.

U dospelých pacientov so psoriázou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 77/920 subjektov (8,4 %) liečených adalimumabom v monoterapii.

U dospelýchpacientov s ložiskovou psoriázou dlhodobo liečených adalimumabom, ktorí sa zúčastnili štúdie s vysadením a pokračovaním v liečbe, bol výskyt protilátok proti adalimumabu po pokračujúcej liečbe (11 zo 482 pacientov; 2,3 %) podobný výskytu zaznamenanému pred vysadením liečby (11 z 590 pacientov; 1,9 %).

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa sa protilátky proti adalimumabu zistili u 10/99 subjektov (10,1 %) liečených adalimumabom.

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou sa protilátky proti adalimumabu vyvinuli u 3,3 % pacientov, ktorí dostávali adalimumab.

U dospelých pacientov s neinfekčnou uveitídou boli protilátky proti adalimumabu identifikované u 4,8 % (12/249) pacientov liečených adalimumabom.

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou sa protilátky proti adalimumabu vyvinuli u 3 % pacientov, ktorí dostávali adalimumab.

Pretože analýzy imunogenicity sú pre každý produkt špecifické, nie je vhodné porovnanie s výskytom protilátok proti iným liekom.

Pediatrická populácia

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania u dospievajúcich pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedá na základe preukázanej účinnosti a vzťahu expozície a odpovede u dospelých pacientov s HS a pravdepodobnosti, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinky lieku sú do značnej miery podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou úrovňou expozície. Bezpečnosť odporúčanej dávky adalimumabu v dospievajúcej populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých i pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Humira sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) so skóre > 30. U týchto jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci jedinci dostávali v otvorenej fáze úvodnú liečbu dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni jedinci ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg, jedinci < 40 kg.

V 4. týždni boli jedinci randomizovaní 1:1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou dávkou alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je uvedené v tabuľke 18.

Tabuľka 18
Udržiavací režim

Hmotnosť pacienta	**Nízka dávka**	**Štandardná dávka**
< 40 kg	10 mg každý druhý týždeň	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týždeň	40 mg každý druhý týždeň

Výsledky účinnosti

Primárny koncový ukazovateľ v štúdii bola klinická remisia v 26. týždni, definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 19. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 20.

Tabuľka 19
Pediatrická CD štúdia
Klinická remisia PCDAI a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	**Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95**	**Hodnota p***
26. týždeň			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
52. týždeň			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka			

Tabuľka 20
Pediatrická CD štúdia
Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	**Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň**	**Hodnota p[1]**
Vysadenie kortikosteroidov	**N = 33**	**N = 38**	
26. týždeň	84,8 %	65,8 %	0,066
52. týždeň	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Týždeň 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka
[2] imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria klinickej odpovede
[3] definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do 26. a 52. týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom boli pozorované u oboch liečebných skupín aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdii a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní u 93 pediatrických pacientov vo veku od 5 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou

ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 a endoskopické podskóre 2 alebo 3 body, potvrdené centrálne vyhodnotenou endoskopiou), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú terapiu alebo ju netolerovali. U približne 16 % pacientov v skúšaní zlyhala predchádzajúca anti-TNF liečba. Pacienti, ktorí dostávali v čase prijatia do skúšania kortikosteroidy, mohli po 4. týždni dávku kortikosteroidov znížiť.

V indukčnom období skúšania bolo 77 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 2 na dvojito zaslepenú liečbu Humirou v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni alebo v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, liečbu placebom v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni. Obidve skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Po prijatí dodatku k dizajnu skúšania dostávalo zvyšných 16 pacientov, ktorí boli prijatí v indukčnom období, otvorenú liečbu Humirou v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni.

V 8. týždni bolo 62 pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom), randomizovaných na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu Humirou v dávke 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň alebo udržiavaciu dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň. Pred prijatím dodatku k dizajnu skúšania bolo 12 dodatočných pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa PMS, randomizovaných na používanie placeba, neboli však zahrnutí do potvrdzujúcej analýzy účinnosti.

Vzplanutie ochorenia bolo definované ako zvýšenie PMS najmenej o 3 body (u pacientov s PMS 0 až 2 v 8. týždni), najmenej o 2 body (u pacientov s PMS 3 až 4 v 8. týždni) alebo aspoň o 1 bod (u pacientov s PMS 5 až 6 v 8. týždni).

Pacienti, ktorí v 12. týždni alebo neskôr splnili kritériá pre vzplanutie ochorenia, boli randomizovaní na opakovanú úvodnú dávku 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) alebo dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) a naďalej dostávali príslušný režim udržiavacieho dávkovania.

Výsledky účinnosti

Spoločnými primárnymi ukazovateľmi skúšania boli klinická remisia podľa PMS (definovaná ako PMS ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 8. týždni a klinická remisia podľa FMS (Full Mayo Score, celkové Mayo skóre) (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 52. týždni u pacientov, ktorí v 8. týždni dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS.

Miera klinickej remisie podľa PMS v 8. týždni u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich Humiru je uvedená v tabuľke 21.

Tabuľka 21: Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Humira[a] Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	**Humira[b, c] Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni** N=47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [b] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku Humiry 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncový parameter.		

V 52. týždni sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u respondérov v 8. týždni, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov v remisii v 8. týždni a podiel účastníkov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali Humiru dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (tabuľka 22).

Tabuľka 22: Výsledky účinnosti v 52. týždni

	Humira[a] Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	**Humira[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] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň [b] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň [c] U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

Ďalšie sledované cieľové parametre účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI ≥ 20 bodov v porovnaní s počiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. a 52. týždni (tabuľka 23).

Tabuľka 23: Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Humira[a] Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	**Humira[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	
	Humira[d] Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	**Humira[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] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[b] Humira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku Humiry 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[d] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň
[e] Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň
Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg).
Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové parametre.
Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.

Spomedzi pacientov liečených Humirou, ktorí dostali počas udržiavacieho obdobia opakovanú úvodnú dávku, dosiahli v 52. týždni klinickú odpoveď podľa FMS 2/6 (33 %).

Kvalita života

V skupinách liečených Humirou bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v parametroch kvality života (vrátane IMPACT III) a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivít (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) v porovnaní s počiatočným stavom.

V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s počiatočným stavom a u účastníkov s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní s počiatočným stavom.

Uveitída u pediatrických pacientov

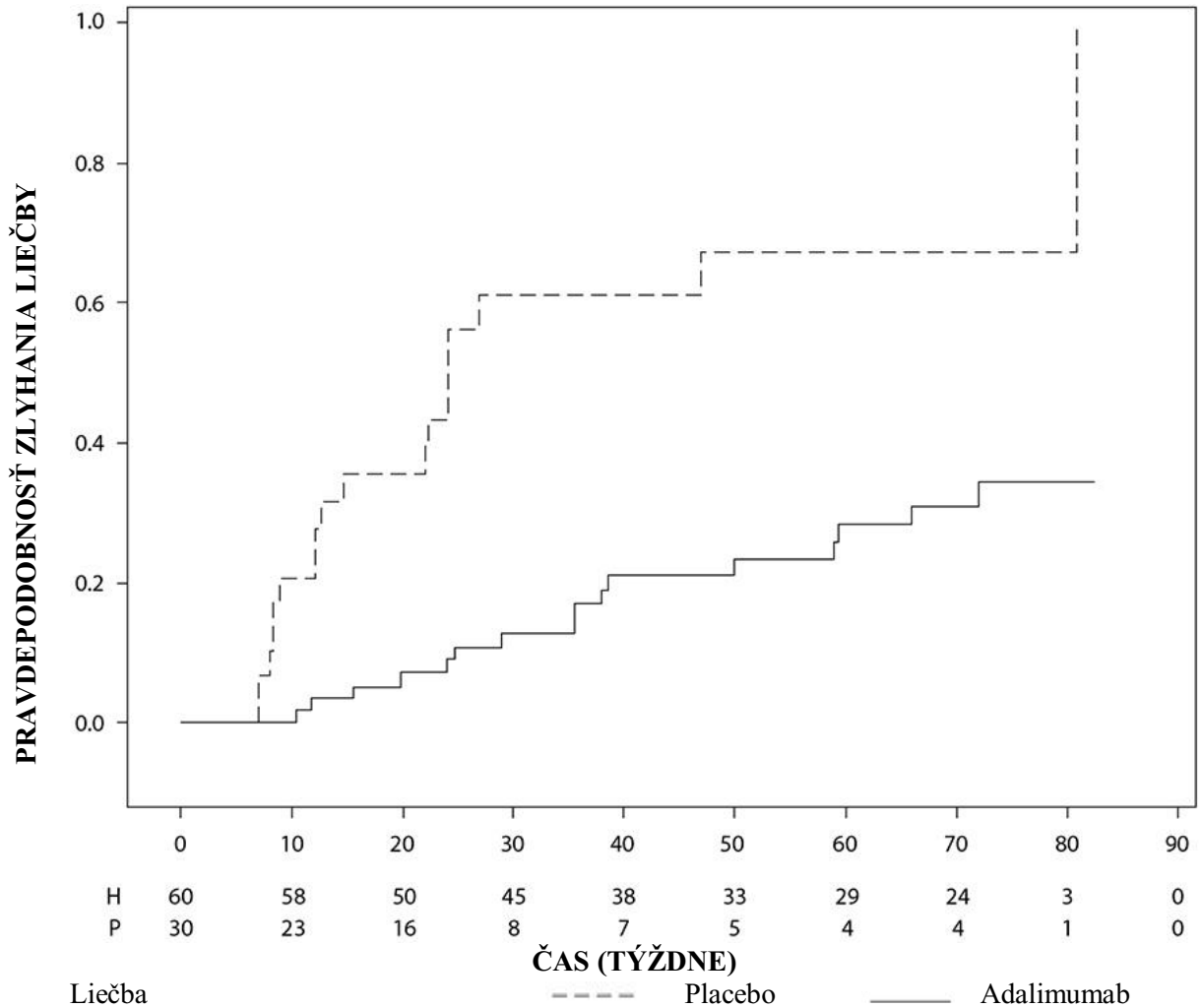
Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

Klinická odpoveď

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2, P < 0,0001 z logaritmického testu poradí).Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdii uveitídy u pediatrických pacientov



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); H = HUMIRA (počet rizikových účastníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenóznych dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (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 rovnovážne koncentrácie približne 5 μg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 μg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové hladiny adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 μg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg Humiry v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do 8 μg/ml v 2. a 4. týždni. U pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 12. do 36. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 8 do 10 μg/ml.

Expozícia adalimumabu u dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Odporúčaná dávkovacia schéma u dospievajúcich s HS je 40 mg každý druhý týždeň. Pretože expozícia adalimumabu môže byť ovplyvnená telesnou hmotnosťou, u dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou a nedostatočnou odpoveďou môže byť prospešné dávkovanie 40 mg každý týždeň, ktoré je odporúčané pre dospelých.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg Humiry v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg Humiry v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 μg/ml. Úvodná dávka 160 mg Humiry v týždni 0 nasledovaná 80 mg Humiry v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 μg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg Humiry každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 μg/ml.

V otvorenej liečbe pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V 4. týždni boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) alebo nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždni boli 15,7 ± 6,6 μg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 μg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie (±SD) koncentrácie adalimumabu 9,5 ± 5,6 µg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a 3,5 ± 2,2 µg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v 52. týždni priemerné (±SD) sérové koncentrácie adalimumabu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 160 mg v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 µg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 µg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržovacia dávka 40 mg Humiry každý druhý týždeň.

Po subkutánnom podaní dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) podľa telesnej hmotnosti každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s ulceróznou kolitídou bola v 52. týždni priemerná najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 5,01±3,28 µg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná (±SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 15,7±5,60 µg/ml.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúce sa použitia úvodnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť úvodná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD a UC).

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejmá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR, 50 (EC50), bola 3 µg/ml (95 % IS: 1 - 6 µg/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentráciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC50 približne 4,5 µg/ml (95 % IS 0,4 - 47,6 resp. 1,9 - 10,5).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, anti-adalimumab antibodies - AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Humira nebola študovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdii embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu Cynomolgus, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, a preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Humira sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25°C po dobu až 14 dní. Striekačka alebo pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 14-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:
- 1 naplnenú injekčnú striekačku (0,8 ml sterilného roztoku) s 1 alkoholom napusteným tampónom v blistri.

.
Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere na jednorazové použitie pre pacienta, ktoré obsahuje naplnenú striekačku. Striekačka vo vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:
- 1 naplnené pero (0,8 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi v blistri.
- 3 naplnené perá (0,8 ml sterilného roztoku) so 4 alkoholom napustenými tampónmi v blistri.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. september 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. september 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA 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. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

a

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km 59,2
Barceloneta
Portoriko 00617

a

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapur 637377

a

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Singapur 637022

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY NA REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Informačná kartička pre pacienta (dospelí a pediatrickí pacienti) obsahuje nasledujúce kľúčové prvky:

- infekcie vrátane tuberkulózy
- rakovina
- problémy s nervovým systémom
- očkovania

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,2 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
2 naplnené injekčné striekačky
2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na pediatrické použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/256/022

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Humira 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na pediatrické použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Humira 20 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

20 mg/0,2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg/0,8 ml injekčný roztok
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
Obsahuje 2 škatule, z ktorých každá je určená na jednorazové použitie
Každá škatuľa obsahuje:
1 injekčnú liekovku
1 sterilnú injekčnú striekačku
1 sterilnú ihlu
1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku
2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na pediatrické použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Humira 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg/0,8 ml injekčný roztok
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri 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 na injekčnú liekovku
2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na pediatrické použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Humira 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Humira 40 mg/0,8 ml injekčný roztok
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

Len na jednorazové použitie.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnená injekčná striekačka
1 alkoholom napustený tampón

2 naplnené injekčné striekačky
2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené injekčné striekačky
4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených injekčných striekačiek
6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY)PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Humira 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Humira 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE.

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka s ochranným krytom ihly obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnená injekčná striekačka
1 alkoholom napustený tampón

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

S ochranným krytom ihly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Humira 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

S ochranným krytom ihly.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Humira 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnené pero
2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené perá
2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené perá
4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených pier
6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Humira 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Humira 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOBPODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,4 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnená injekčná striekačka
1 alkoholom napustený tampón

2 naplnené injekčné striekačky
2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené injekčné striekačky
4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených injekčných striekačiek
6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Humira 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

40 mg/0,4 ml

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Humira 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,4 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnené pero
2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené perá
2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené perá
4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených pier
6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Humira 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

40 mg/0,4 ml

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Humira 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 80 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnená injekčná striekačka
1 alkoholom napustený tampón

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/020

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Humira 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Humira 80 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

80 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 80 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnené pero
2 alkoholom napustené tampóny

3 naplnené perá
4 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Humira 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Humira 80 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

80 mg/0,8 ml

6. INÉ

TEXT NA SAMOLEPKÁCH S UPOZORNENÍM (je súčasťou balenia)

Humira

Nalepte priložené samolepky do svojho kalendára, aby ste si označili dátum nasledujúceho podania lieku.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne používať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako vaše dieťa začne používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe vy alebo vaše dieťa.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Humira a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Humiru
3. Ako používať Humiru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Humiru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Podanie Humiry

1. Čo je Humira a na čo sa používa

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira je určená na liečbu zápalových ochorení opísaných nižšie.
- Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída
- Artritída spojená s entezitídou
- Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov
- Crohnova choroba u pediatrických pacientov
- Uveitída u pediatrických pacientov

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré sa zvyčajne objavuje prvýkrát v detstve.

Humira sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov od 2 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky

nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy Humiru.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

Artritída spojená s entezitídou

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.

Humira sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u pacientov od 6 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na liečbu artritídy spojenej s entezitídou Humiru.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihnúť aj nechty, čo spôsobí, že sa drobia, zhrubnú a oddeľujú od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Humira sa používa na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečba neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich od 6 do 17 rokov.

Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Humiru.
Uveitída u pediatrických pacientov

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

Tento zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Humiru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Humiru

Nepoužívajte Humiru:

- Ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- Ak má vaše dieťa aktívnu tuberkulózu alebo iné ťažké infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“).Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak má vaše dieťa príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.

- Ak má vaše dieťa stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo na lekárnika predtým, ako začnete používať Humiru.

Alergické reakcie

- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte mu ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje lekára, pretože tieto reakcie môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak má vaše dieťa nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie na jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začne používať Humiru. Ak si nie ste istý, kontaktujte lekára.

- V priebehu liečby Humirou môže vaše dieťa ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak má vaše dieťa problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať:
    - tuberkulózu
    - infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami
    - ťažkú infekciu krvi (sepsu)

  Tieto infekcie môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť prerušenie liečby Humirou na istý čas.

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že vaše dieťa býva alebo cestuje do oblastí, kde sú veľmi bežné hubové infekcie (napr. histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza).

- Poraďte sa s lekárom, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Počas liečby Humirou by vaše dieťa a jeho lekár mali venovať osobitnú pozornosť prejavom infekcie. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky infekcie, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vaše dieťa pred začiatkom liečby Humirou vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane anamnézy (chorobopisu) vášho dieťaťa a príslušné skríningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do **Informačnej kartičky pre pacienta** vášho dieťaťa.

    - Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak vaše dieťa v minulosti prekonalo tuberkulózu alebo bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak má vaše dieťa aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Humiru.

- Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď vaše dieťa dostalo liečbu na prevenciu tuberkulózy.
- Ak sa objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte lekárovi.

Hepatitída B

- Povedzte lekárovi, ak je vaše dieťa nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak má aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že by mohlo dostať HBV.
    - Lekár by mal vaše dieťa vyšetriť na HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Humira spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
    - V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak vaše dieťa užíva iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak má mať vaše dieťa chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte, prosím, lekára, že vaše dieťa používa Humiru. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie používania Humiry.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak vaše dieťa má alebo sa uňho vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), lekár rozhodne, či má vaše dieťa začať liečbu Humirou alebo v nej pokračovať. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry.

    - Predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to s lekárom.
    - Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Humirou.
    - Ak bola vaša dcéra počas tehotenstva liečená Humirou, jej dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do päť mesiacov od poslednej dávky Humiry, ktorú dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Humiru, aby mohli rozhodnúť, kedy má jej dieťa dostať ktorúkoľvek vakcínu.

Srdcové zlyhanie

- Ak má vaše dieťa mierne srdcové zlyhanie a je liečené Humirou, lekár musí pozorne sledovať stav jeho srdcového zlyhania. Je dôležité informovať lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak sa uňho vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať lekára. Lekár rozhodne, či má vaše dieťa dostať Humiru.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak

vaše dieťa dostane horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa mu modriny alebo veľmi ľahko krváca alebo je veľmi bledé, informujte ihneď lekára.

Rakovina

- Pri používaní Humiry alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
    - Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
    - Ak vaše dieťa používa Humiru, môže sa uňho zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
    - Povedzte lekárovi, ak vaše dieťa užíva spolu s Humirou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
    - U pacientov používajúcich Humiru sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
    - Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte lekára.

- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCHP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa s lekárom o tom, či je preň vhodná liečba TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Iné lieky a Humira

Ak vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo, resp. mohlo užívať iné lieky, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi.

Vaše dieťa by nemalo z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie používať Humiru s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:
- anakinra
- abatacept.

Humira sa môže podávať spolu:
- s metotrexátom
- s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi obsahujúcimi zlato)
- so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Vaša dcéra by mala zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránila otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Humiry.
- Ak je vaša dcéra tehotná, myslí si, že je tehotná, alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa s jej lekárom predtým, ako začne používať tento liek.
- Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
- Humira sa môže používať počas dojčenia.
- Ak vaša dcéra dostávala Humiru počas tehotenstva, jej dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Humiru, ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

3. Ako používať Humiru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Humiru pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	Prvá dávka 20 mg, potom 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg, potom 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať prvú dávku 160 mg, potom 80 mg o dva týždne neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka 40 mg, potom 20 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg, potom 40 mg o dva týždne neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Uveitída u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Humiry je uvedený v časti 7 „Podanie Humiry“.

Ak použijete viac Humiry, ako máte

Ak ste náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste dieťaťu podali viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Humiru

Ak dieťaťu zabudnete dať injekciu, musíte mu podať nasledujúcu dávku Humiry čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku dieťaťu potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Humiru

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte s lekárom. Ak prestanete používať Humiru, príznaky sa vášmu dieťaťu môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Humiry.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehĺtaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie

- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť kostrových svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- kompresia (stlačenie) nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očného viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba

- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst)
- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (napr. ekzém)
- lámanie nechtov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám)
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina
- rakovina lymfatického systému
- melanóm
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene
- stukovatenie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok

- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída
- reaktivácia hepatitídy B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela)
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži
- zlyhanie pečene
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Medzi ne patria:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Humiru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Keď striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.
Ďalšie zložky sú manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako Humira naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na pediatrické použitie sa dodáva ako sterilný roztok 20 mg adalimumabu rozpusteného v 0,2 ml roztoku.

Humira naplnená injekčná striekačka je sklenená injekčná striekačka obsahujúca roztok adalimumabu.

Humira naplnená injekčná striekačka je k dispozícii ako balenie, ktoré obsahuje 2 naplnené injekčné striekačky s 2 alkoholom napustenými tampónmi.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu.

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

7. Podanie Humiry

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako podávať dieťaťu subkutánnu injekciu Humiry za použitia naplnenej injekčnej striekačky. Najskôr si pozorne prečítajte pokyny a potom podľa nich postupujte krok za krokom.

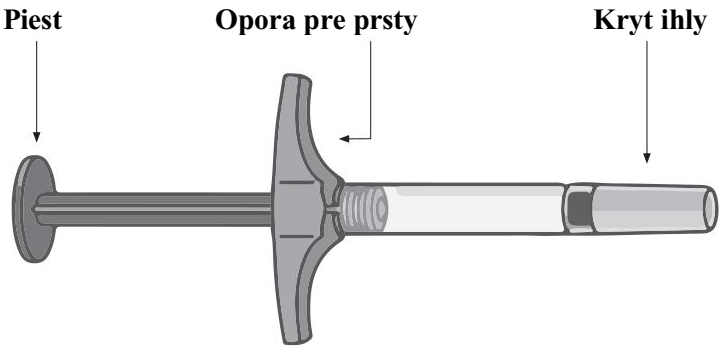
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako podať injekciu.

- Nepokúšajte sa svojmu dieťaťu podávať injekciu, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.

- Po riadnom zacvičení si injekciu môže dať samo dieťa alebo mu ju môže dať iná osoba, napríklad člen rodiny alebo priateľ.

- Každú naplnenú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu.

Humira naplnená injekčná striekačka

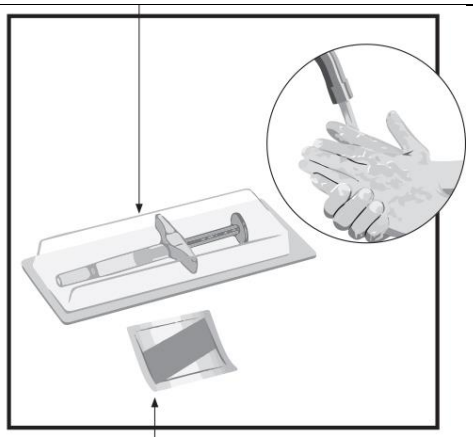


Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice
- uplynul dátum použiteľnosti (EXP)
- bol roztok zmrazený alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle
- naplnená injekčná striekačka spadla alebo je prasknutá

Kryt ihly odstráňte až bezprostredne pred použitím. Uchovávajte Humiru mimo dohľadu a dosahu detí.

KROK 1 Vyberte Humiru z chladničky. Pred použitím nechajte Humiru stáť **15 až 30 minút** pri izbovej teplote. • **Neodstraňujte** kryt ihly, kým Humiru ponecháte, aby dosiahla izbovú teplotu • **Nezohrievajte** Humiru iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** ju v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode	
KROK 2 **Injekčná striekačka**	Skontrolujte dátum exspirácie (EXP). **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku po uplynutí dátumu exspirácie (EXP). Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky • 1 naplnenú injekčnú striekačku na jednorazové použitie a • 1 alkoholom napustený tampón

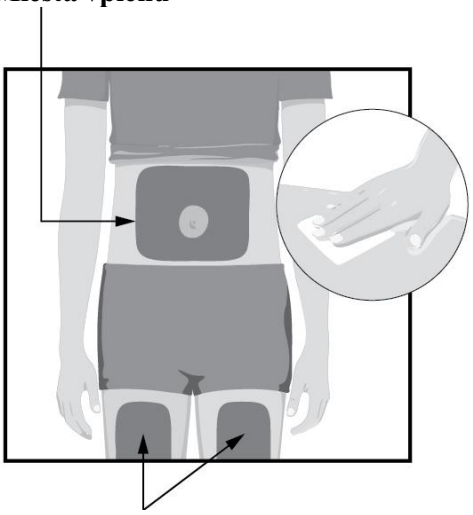


Tampón

Umyte a osušte si ruky.

KROK 3

Miesta vpichu



Miesta vpichu

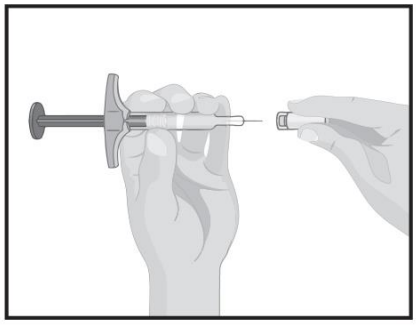
Vyberte miesto vpichu:

- Na prednej strane stehien dieťaťa alebo
- Brucho dieťaťa najmenej 5 cm od pupka
- Najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie

Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.

- **Nepodávajte** injekciu cez odev
- **Nepodávajte** injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodraná, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy

KROK 4



Držte naplnenú striekačku v jednej ruke.

Skontrolujte tekutinu v naplnenej injekčnej striekačke.

- Uistite sa, že je tekutina číra a bezfarebná
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku v prípade, že je tekutina zakalená alebo obsahuje čiastočky
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku v prípade, že spadla alebo je prasknutá

Jemne snímte kryt ihly druhou rukou. Kryt ihly zahoďte. Nepoužívajte ho znovu na zakrytie ihly.

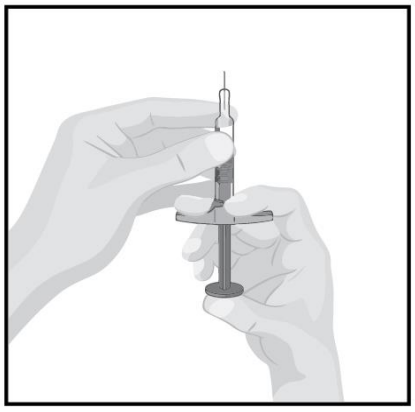
- **Nedotýkajte** sa ihly prstami, ani nedovoľte, aby ihla prišla s čímkoľvek do kontaktu

KROK 5

Držte naplnenú injekčnú striekačku ihlou nahor.

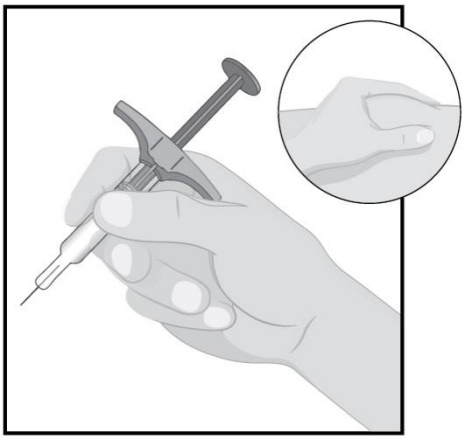
- Držte naplnenú striekačku v úrovni očí jednou rukou tak, aby ste v nej videli vzduch

Pomaly stlačte piest dovnútra, aby ste vytlačili ihlou vzduch von.



- Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly

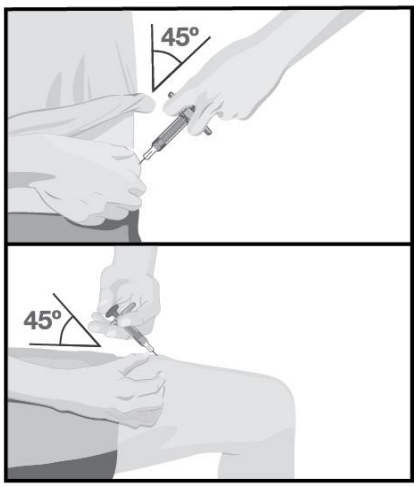
KROK 6



Držte telo striekačky jednou rukou medzi palcom a ukazovákom tak, ako by ste držali ceruzku.

Uchopte kožu dieťaťa v mieste podania injekcie druhou rukou tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto, a pevne ju pridržte.

KROK 7

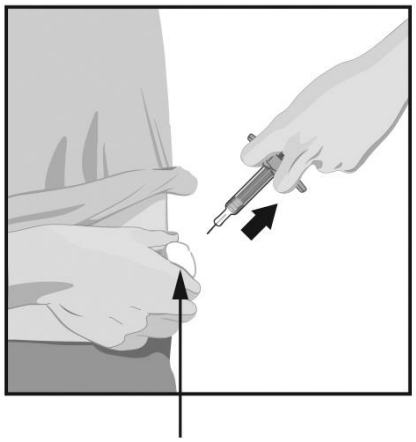


Zapichnite celú ihlu do kože v asi 45-stupňovom uhle jedným rýchlym krátkym pohybom.

- Keď je striekačka vnútri, pusťte kožu, ktorú držíte

Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a striekačka nie je prázdna.

KROK 8



Vatový tampón

Keď je proces vstrekovania ukončený, pomaly vytiahnite ihlu z kože, zatiaľ čo striekačku držíte stále v tom istom uhle.

Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.

- **Nepretierajte**
- Ľahké krvácanie v mieste vpichu je normálne

KROK 9

Použitú naplnenú injekčnú striekačku zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika. **Nikdy** nedávajte kryt naspäť na ihlu.

- **Nerecyklujte** alebo nevyhadzujte naplnenú injekčnú striekačku do domového odpadu
- **Vždy** uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu mimo dohľadu a dosahu detí

Kryt ihly, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza, blister a obal sa môžu dať do domového odpadu.

Písomná informácia pre používateľa

Humira 40 mg/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 znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako vaše dieťa začne používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe vy alebo vaše dieťa.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo na lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedlajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Humira a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Humiru
3. Ako používať Humiru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Humiru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Humira a na čo sa používa

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira je určená na liečbu zápalových ochorení opísaných nižšie:
- Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída
- Artritída spojená s entezitídou
- Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov
- Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich pacientov
- Crohnova choroba u pediatrických pacientov
- Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov
- Uveitída u pediatrických pacientov

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

<u>Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou</u>

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia.

Humira sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy a artritídy spojenej s entezitídou. 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 alebo artritídy spojenej s entezitídou Humiru.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihnúť aj nechty, čo spôsobí, že sa drobia, zhrubnú a oddeľujú od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Humira sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je 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.

Humira sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu. Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 17 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Humiru.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva. Humira 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 Humiru na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

Uveitída u pediatrických pacientov

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka. Tento zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Humiru

Nepoužívajte Humiru

- Ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- Ak má vaše dieťa ťažkú infekciu, vrátane aktívnej 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 ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára vášho dieťaťa alebo na lekárnika predtým, ako začnete používať Humiru

- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte mu ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

- Ak má vaše dieťa nejakú infekciu, vrátane dlhodobej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začne používať Humiru. Ak si nie ste istý, kontaktujte lekára.

- V priebehu liečby Humirou môže vaše dieťa ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia pľúc vášho dieťaťa porušená. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo iné oportúnne infekcie a otravu krvi, ktoré môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vášho dieťaťa môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Humirou.

- Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vaše dieťa vyšetrí pred začiatkom liečby Humirou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane anamnézy (chorobopisu) vášho dieťaťa a príslušné skríningová testy (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie a výsledky týchto vyšetrení sa zaznačia do **Informačnej kartičky pre pacienta** vášho dieťaťa. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, 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, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že vaše dieťa býva alebo cestuje do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.

- Poraďte sa s lekárom, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Informujte lekára, 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 má vaše dieťa vyšetriť na prítomnosť HBV. Humira môže spôsobiť reaktiváciu 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 HBV život ohrozujúca.

- Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak má vaše dieťa príznaky infekcií, také ako horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

- Ak sa má vaše dieťa podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte prosím lekára, že používa Humiru. Lekár vášho dieťaťa môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

- Ak vaše dieťa má alebo ak sa u neho rozvinie demyelinizačné ochorenie, také ako skleróza multiplex, lekár rozhodne, či má dostať alebo naďalej dostávať Humiru. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry. Prosím, overte si túto možnosť s lekárom predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie detí v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Humirou. Ak ste bola počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

- Ak má vaše dieťa mierne srdcové zlyhanie a je liečené Humirou, lekár musí starostlivo sledovať stav jeho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak sa u vášho dieťaťa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť s lekárom. Lekár vášho dieťaťa rozhodne, či môže vaše dieťa dostávať Humiru.

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú 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. Lekár vášho dieťaťa môže rozhodnúť o ukončení liečby.

- Pri používaní Humiry alebo iných TNF blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak vaše dieťa používa Humiru, môže sa u neho zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že vaše dieťa užíva spolu s Humirou azatioprín alebo 6-merkaptopurín. Okrem toho sa u pacientov používajúcich Humiru zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte lekára.

- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCHP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa s lekárom o tom, či je pre neho vhodná liečba TNF blokátorom.

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Iné lieky a Humira

Ak vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo, resp. bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi svojho dieťaťa alebo lekárnikovi.

Humira sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Vaše dieťa nemá používať Humiru s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru alebo abatacept pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Vaša dcéra by mala zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránila otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Humiry.
- Ak je vaša dcéra tehotná, myslí si, že je tehotná, alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa s jej lekárom predtým, ako začne používať tento liek.
- Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
- Humira sa môže používať počas dojčenia.
- Ak vaša dcéra dostávala Humiru počas tehotenstva, jej dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Humiru, ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

Humira obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. prakticky neobsahuje sodík.

3. Ako používať Humiru

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 alebo lekárnika. Lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

Deti a dospievajúci s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg

Odporúčaná dávka Humiry je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Humiry je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s artritídou spojenou s entezitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Odporúčaná dávka Humiry je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Humiry je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci so psoriázou

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Odporúčané dávkovanie Humiry je úvodná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčané dávkovanie Humiry je úvodná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Dospievajúci s hidradenitis suppurativa vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Humiry je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Ak máte nedostatočnú odpoveď na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

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 dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a potom 40 mg o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. V závislosti od odpovede dieťaťa môže lekár zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. V závislosti od odpovede dieťaťa môže lekár zvýšiť dávkovanie 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 Humiry 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 Humiry je 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg

Zvyčajná dávka Humiry je 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Zvyčajná dávka Humiry je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Spôsob a cesta podania

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Pokyny na prípravu a injekčné podanie Humiry

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako sa podáva Humira. Prečítajte si pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Lekár vášho dieťaťa alebo jeho zdravotná sestra vás poučia o technike, ako máte vášmu dieťaťu podať injekciu a aké množstvo lieku mu máte podať. Nepokúšajte sa podávať injekciu vášmu dieťaťu dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu. Po riadnom zacvičení môžete injekciu vášmu dieťaťu podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

Ak nebudete pri podávaní lieku postupovať presne podľa nasledujúcich krokov, môže dôjsť ku kontaminácii, ktorá by mohla spôsobiť u vášho dieťaťa infekciu.

Táto injekcia sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom v tej istej striekačke alebo v injekčnej liekovke.

1) Príprava

- Ubezpečte sa, že presne viete, aké množstvo (objem) lieku treba podať. Ak neviete, aké množstvo máte podať, **NEPOKRAČUJTE ĎALEJ V PODÁVANÍ** a kontaktujte lekára.

- Budete potrebovať osobitnú nádobu na odpad, ako je napr. špeciálna nádoba na použité injekčné ihly a iné ostré predmety. O voľbe nádoby sa poraďte so zdravotnou sestrou, lekárom alebo lekárnikom. Umiestnite nádobu tak, aby ste ju počas podávania injekcie mali v dosahu.

- Umyte si dôkladne ruky.

- Vyberte obsah z jednej škatule: jednu injekčnú striekačku, jeden adaptér na injekčnú liekovku, jednu injekčnú liekovku, dva alkoholom napustené tampóny a jednu ihlu. Ak je v balení ešte ďalšia škatuľa na ďalšiu injekciu, ihneď ju dajte naspäť do chladničky.

- Pozrite sa na dátum exspirácie na škatuli, ktorú chcete použiť. **NEPOUŽITE** nič z obsahu škatule po uplynutí dátumu, ktorý je na nej uvedený.

- Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky, zatiaľ ich však **NEVYBERAJTE** z jednotlivých obalov.

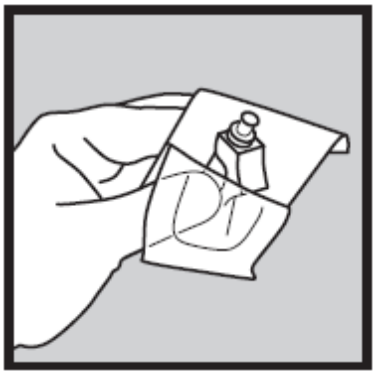
    - Jedna 1 ml injekčná striekačka (1)
    - Jeden adaptér na injekčnú liekovku (2)
    - Jedna injekčná liekovka Humiry injekčného roztoku na pediatrické použitie (3)
    - Dva alkoholom napustené tampóny (4)
    - Jedna injekčná ihla (5)

- Humira je číra a bezfarebná tekutina. **NEPOUŽITE** liek, ak je tekutina zakalená, má zmenenú farbu alebo sa v nej nachádzajú vločky alebo častice.

2) Príprava dávky Humiry na injekčné podanie

Všeobecné zaobchádzanie: **NEVYHADZUJTE** žiaden odpad, kým nie je podanie injekcie ukončené.

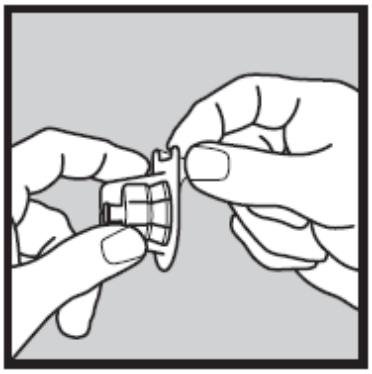
- Pripravte si injekčnú ihlu tak, že čiastočne pootvoríte obal, v ktorom sa nachádza, a to na konci, ktorý je bližšie k žltej spojovacej časti ihly. Pootvorte obal tak, aby ste odkryli len žltú spojovaciu časť ihly. Uchopte ihlu za neodkrytú časť tak, aby priehľadná časť balenia smerovala nahor.



- Odstráňte biely plastový vrchnák injekčnej liekovky, aby ste odkryli zátku liekovky.

- Použite jeden alkoholom napustený tampón na očistenie zátky liekovky. Po očistení zátky sa jej už **NEDOTÝKAJTE.**

- Pootvorte obal adaptéra na injekčnú liekovku, nevyberajte ho však.

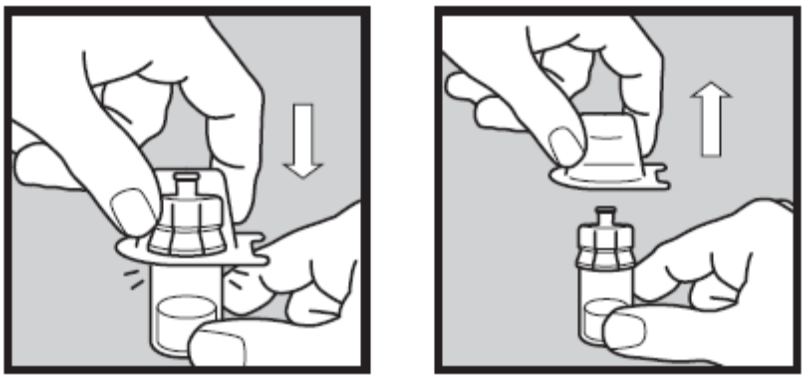


- Držte injekčnú liekovku zátkou nahor.

- Pripevnite adaptér, ktorý je stále umiestnený v pootvorenom obale, na zátku liekovky pritlačením smerom nadol, až kým adaptér nezapadne na svoje miesto.

- Keď ste si istý, že je adaptér pripevnený na liekovku, odnímte z neho obal.

- Jemne položte injekčnú liekovku s adaptérom na čistú pracovnú plochu. Dávajte pozor, aby liekovka nespadla. **NEDOTÝKAJTE SA** adaptéra na injekčnú liekovku.



- Pripravte injekčnú striekačku tak, že čiastočne pootvoríte obal, v ktorom sa nachádza, a to na konci, ktorý je bližšie k bielemu piestu striekačky.

- Pootvorte priesvitný obal striekačky tak, aby ste odkryli jej biely piest, ale nevyberajte striekačku z obalu.

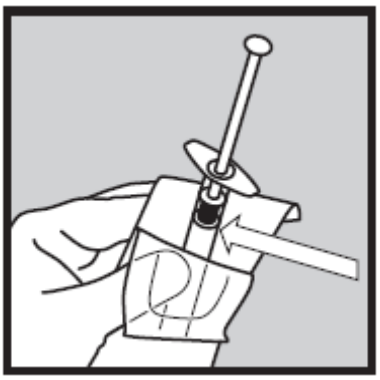
- Uchopte striekačku za neodkrytú časť a **POMALY** vyťahujte biely piest o 0,1 ml nad predpísanú dávku (napr. ak je predpísaná dávka 0,5 ml, vytiahnite biely piest po hranicu 0,6 ml). **NIKDY** nevytiahnite piest striekačky nad hranicu 0,9 ml, a to bez ohľadu na predpísanú dávku.

- Objem predpísanej dávky nastavíte v ďalšom kroku.

- **NEVYTIAHNITE** biely piest úplne von zo striekačky.

POZNÁMKA:

Ak úplne vytiahnete biely piest von zo striekačky, odhoďte striekačku a požiadajte svojho poskytovateľa Humiry o náhradu. **NEVKLADAJTE** biely piest naspäť do striekačky.

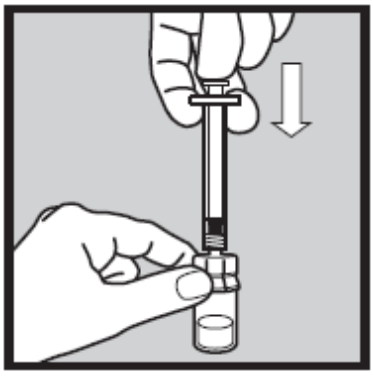


Dávka + 0,1 ml

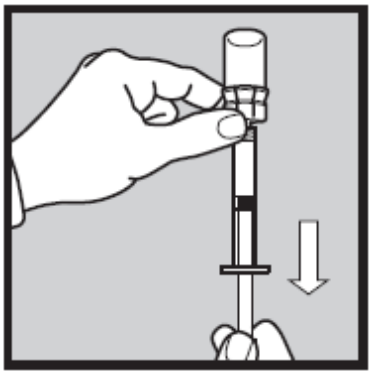
- **NEPOUŽÍVAJTE** biely piest na vyňatie striekačky z obalu. Uchopte striekačku za časť, na ktorej je znázornená stupnica a takto ju vytiahnite z obalu. Striekačku už teraz **NESMIETE** nikde položiť.

- Pevne uchopte adaptér na injekčnú liekovku, vsuňte doňho špičku striekačky a jednou rukou zakrúcajte striekačku v smere hodinových ručičiek, až kým nebude zakrútená napevno. **NEPRETOČTE** závit.

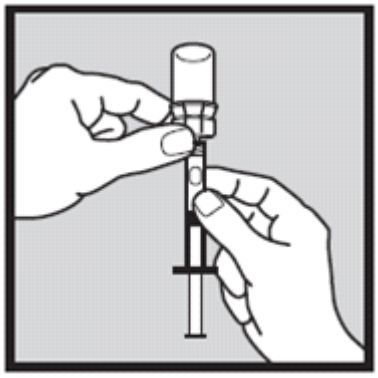
- Uchopte injekčnú liekovku a stlačte biely piest striekačky úplne nadol. Tento krok je dôležitý na odobratie presnej dávky. Držte biely piest striekačky zatlačený a otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom.



- **POMALY** vyťahujte biely piest o 0,1 ml nad predpísanú dávku. Je to dôležité na odobratie presnej dávky. Objem predpísanej dávky stanovíte podľa bodu 4) Príprava dávky. Ak je predpísaná dávka 0,5 ml, vytiahnite biely piest po hranicu 0,6 ml. Uvidíte, ako sa tekutý liek presúva z liekovky do injekčnej striekačky.



- Zatlačte biely piest striekačky úplne naspäť (smerom do striekačky), aby ste presunuli tekutý liek späť do injekčnej liekovky. Znova **POMALY** vyťahujte biely piest o 0,1 ml nad predpísanú dávku. Je to dôležité na odobratie presnej dávky a na zabránenie vzniku vzduchových bublín alebo vzduchových medzier v tekutom lieku. Objem predpísanej dávky stanovíte podľa bodu 4) Príprava dávky.

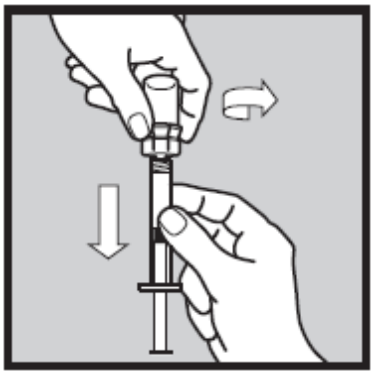


- Ak stále vidíte nejaké vzduchové bubliny alebo vzduchové medzery v tekutom lieku v striekačke, môžete zopakovať tento proces až 3-krát. **NETRASTE** injekčnou striekačkou.

POZNÁMKA:

Ak úplne vytiahnete biely piest von zo striekačky, odhoďte striekačku a požiadajte svojho poskytovateľa Humiry o náhradu. **NEVKLADAJTE** biely piest naspäť do striekačky.

- Držte zvisle striekačku za časť, na ktorej je znázornená stupnica a odstráňte adaptér na injekčnú liekovku spolu s liekovkou tak, že ho odkrútite druhou rukou. Ubezpečte sa, že ste odstránili adaptér na injekčnú liekovku a liekovku zo striekačky. **NEDOTÝKAJTE SA** špičky striekačky.



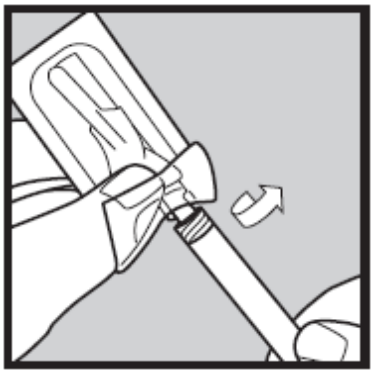
- Ak v blízkosti špičky striekačky spozorujete veľkú vzduchovú bublinu alebo vzduchovú medzeru, **POMALY** vtláčajte biely piest do striekačky, až kým sa v špičke striekačky neobjaví tekutina. **NEVTLAČTE** biely piest za hranicu, určujúcu dávku.

- Ak je napríklad predpísaná dávka 0,5 ml, **NEVTLAČTE** biely piest striekačky za hranicu 0,5 ml.

- Skontrolujte, či množstvo tekutiny, ktoré ostalo v striekačke, zodpovedá minimálne predpísanému objemu dávky. Ak v striekačke ostal menší ako predpísaný objem dávky, **NEPOUŽITE** ju a kontaktujte lekára.

- Voľnou rukov uchopte obal s injekčnou ihlou, žltou spojovacou časťou ihly nadol.

- Držte striekačku špičkou nahor, zasuňte špičku striekačky do žltej spojovacej časti ihly a otočte striekačkou tak, ako naznačuje šípka na obrázku, až kým nedrží pevne. Teraz je injekčná ihla pripojená k striekačke.

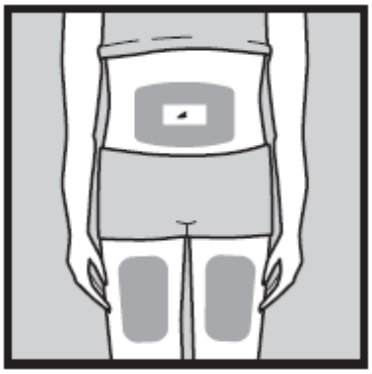


- Odstráňte obal injekčnej ihly, ale **NESNÍMAJTE** priehľadné puzdro ihly.

- Položte striekačku na čistú pracovnú plochu. Ihneď pokračujte s prípravou miesta injekcie a dávky.

3) Výber a príprava miesta injekcie

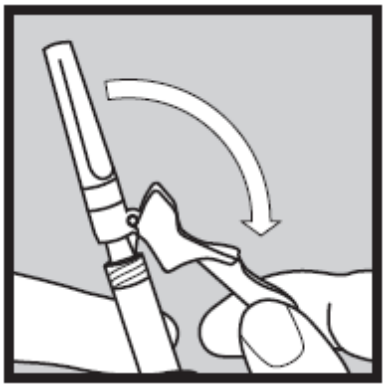
- Vyberte miesto na stehne alebo na bruchu v oblasti žalúdka. **NEAPLIKUJTE** injekciu na rovnaké miesto, ako pri predchádzajúcej injekcii.
- Nové miesto injekcie má byť vzdialené najmenej 3 cm od posledného miesta injekcie.



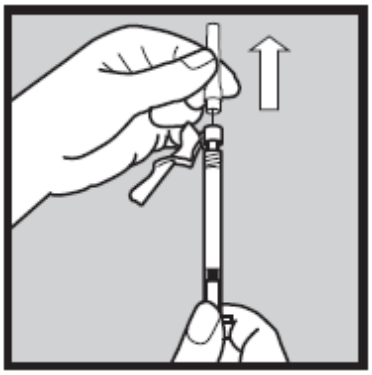
- **NEPODÁVAJTE** injekciu do oblasti, kde je koža sčervenaná, zmodraná alebo tvrdá. Môžu to byť známky infekcie, a preto by ste sa mali poradiť s lekárom.
- Aby ste znížili riziko infekcie, utrite miesto injekcie ďalším alkoholom napusteným tampónom. **NEDOTÝKAJTE** sa miesta vpichu pred podaním injekcie.

4) Príprava dávky

- Uchopte injekčnú striekačku injekčnou ihlou nahor.
- Druhou rukou prevráťte ružový kryt ihly nadol smerom k striekačke.



- Odstráňte priehľadné puzdro ihly ťahom priamo nahor druhou rukou.



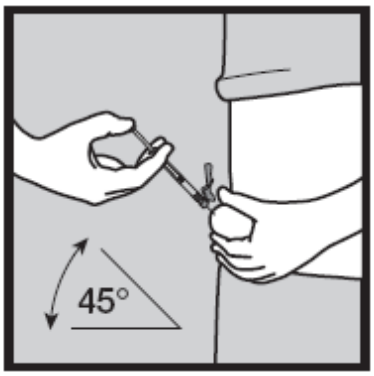
- Injekčná ihla je čistá.
- **NEDOTÝKAJTE SA** injekčnej ihly.
- Po odstránení priehľadného puzdra ihly **NESMIETE** striekačku položiť.
- **NEDÁVAJTE** priehľadné puzdro naspäť na ihlu.

- Držte striekačku vo výške očí ihlou nahor, aby ste dobre videli na jej obsah. Dávajte pozor, aby ste si nevstrekli tekutý liek do oka.

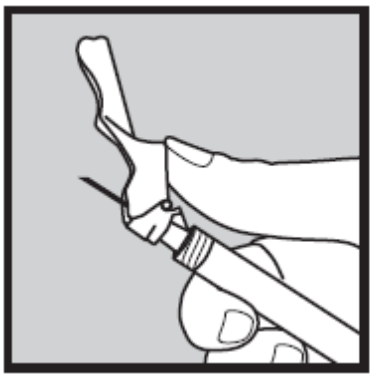
- Znova skontrolujte predpísané množstvo lieku.
- Jemne vtláčajte biely piest do striekačky, až kým striekačka nebude obsahovať predpísané množstvo tekutiny. Nadbytočná tekutina môže vytiecť ihlou počas vtláčania bieleho piesta striekačky. **NEUTIERAJTE** injekčnú ihlu alebo striekačku.

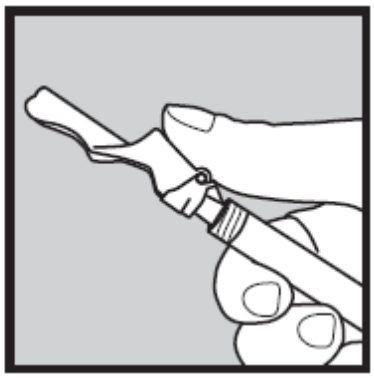
5) Podanie Humiry

- Voľnou rukou jemne uchopte očistené miesto kože a pevne ho pridržte.
- Druhou rukou podržte striekačku pod 45° uhlom ku koži.
- Rýchlym, krátkym pohybom vtlačte ihlu úplne do kože.
- Uvoľnite kožu, ktorú ste držali.
- Potlačte biely piest striekačky a vstrieknite tekutý liek, kým sa striekačka vyprázdni.
- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože pod rovnakým uhlom, ako ste ju vpichli.



- Jemne prevráťte ružový kryt ihly nahor tak, aby prekryl ihlu a zapadol na miesto a položte striekačku s ihlou na pracovnú plochu.
- **NEDÁVAJTE** priehľadné puzdro naspäť na ihlu.





- Kúskom gázy pritlačte miesto vpichu na 10 sekúnd. Môže sa objaviť slabé krvácanie. **NEMASÍRUJTE** miesto vpichu. Ak chcete, môžete použiť náplasť.

6) Odstránenie pomôcok

- Budete potrebovať osobitnú nádobu na odpad, ako je napr. špeciálna nádoba na použité injekčné ihly a iné ostré predmety. O voľbe nádoby sa poraďte so zdravotnou sestrou, lekárom alebo lekárnikom.
- Vložte striekačku s ihlou, injekčnú liekovku a adaptér na injekčnú liekovku do špeciálnej nádoby na použité injekčné ihly a iné ostré predmety. **NEODHADZUJTE** tieto predmety do bežného domáceho odpadu.
- Injekčná striekačka, ihla, liekovka a adaptér na injekčnú liekovku sa **NIKDY NESMÚ** opätovne použiť.

- Túto špeciálnu nádobu vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Všetky ostatné použité predmety odhoďte do bežného domáceho odpadu.

Ak použijete viac Humiry, ako máte

Ak ste náhodne podali väčšie množstvo Humiry alebo ak ste podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár, zavolajte lekárovi a povedzte mu, že vaše dieťa dostalo viac lieku. Vždy vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku alebo injekčnú liekovku lieku, aj keď je prázdna.

Ak použijete menej Humiry, ako máte

Ak ste náhodne podali menšie množstvo Humiry alebo ak ste podali Humiru menej často, ako vám povedal lekár vášho dieťaťa alebo lekárnik, zavolajte lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi a povedzte mu, že vaše dieťa dostalo menej lieku. Vždy vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku alebo injekčnú liekovku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Humiru

Ak zabudnete vášmu dieťaťu podať injekciu, musíte mu podať dávku Humiry 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 používať Humiru

Rozhodnutie prestať používať Humiru je potrebné prekonzultovať s lekárom vášho dieťaťa. Po ukončení používania sa môžu vášmu dieťaťu vrátiť príznaky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Humiry.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vášho dieťaťa vyskytol niektorý z týchto príznakov:
- silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte svojmu lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vášho dieťaťa vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:
- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení;
- pocit slabosti alebo únavy;
- kašeľ;
- pálenie;
- znížená citlivosť;
- dvojité videnie;
- slabosť v rukách alebo nohách;
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť kostrových svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- mykotické (hubové) infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- kompresia (stlačenie) nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat;
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny;
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);

- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- edém (opuch);
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina;
- rakovina lymfatického systému;
- melanóm (druh kožného nádoru);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasenie);
- mozgová príhoda;
- neuropatia;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- opuch tváre;
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovatenie pečene;
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (prederavenie čreva);
- hepatitída;
- reaktivácia hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku);
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- syndróm podobný lupusu;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;

- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo na lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Humiru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte 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 Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.
Ďalšie zložky sú manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako Humira injekčná liekovka vyzerá a obsah balenia

Humira 40 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Humira injekčná liekovka je sklenená injekčná liekovka obsahujúca roztok adalimumabu. Jedno balenie obsahuje 2 škatule, z ktorých každá obsahuje 1 injekčnú liekovku, 1 prázdnu sterilnú injekčnú striekačku, 1 ihlu, 1 adaptér na injekčnú liekovku a 2 alkoholom napustené tampóny.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Písomná informácia pre používateľa

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
- 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 Humira a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru
3. Ako používať Humiru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Humiru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Humira a na čo sa používa

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira je určená na liečbu 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 a
- Neinfekčná uveitída

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Humiru.

Humiru je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo dokázané, že Humira spomaľuje poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Humira sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Humira.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia.

Humira 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 nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Humiru.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Humira sa používa na liečbu 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 u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Humiru.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápal kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Humira sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Bolo preukázané, že Humira spomaľuje poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšuje fyzickú funkciu.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Humira sa používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je 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.

Humira sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira 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 Humiru.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí vo veku od 6 do 17 rokov. Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Humiru.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu
- Dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
- Detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Tento zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

Nepoužívajte Humiru

- Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- Ak máte ťažkú infekciu, vrátane aktívnej 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 ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Humiru.

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Humiru. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.

- V priebehu liečby Humirou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo iné oportúnne infekcie a otravu krvi, ktoré môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Humirou.

- Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Humirou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skríningové testy (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**. 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 svojmu lekárovi.

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že bývate alebo cestujete do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.

- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Humira môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Humirou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Humirou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte, prosím, lekára, že používate Humiru. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie, také ako skleróza multiplex, váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Humiru. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie detí v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Humirou. Ak ste boli počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Humirou, lekár musí starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Humiru.

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú vášmu telu 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.

- Pri používaní Humiry alebo iných TNF blokátorov 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 (druh rakoviny, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (druh rakoviny, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate Humiru, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s Humirou azatioprín alebo 6-merkaptopurín. Okrem toho sa u pacientov používajúcich Humiru zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.

- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Humiry.
- Nedávajte Humiru deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.

Iné lieky a Humira

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Humira sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Nepoužívajte Humiru s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Humiry.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
- Humira sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Humiru počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Humiru ešte predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Humira môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

Humira obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. prakticky neobsahuje sodík.

3. Ako používať Humiru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak potrebujete inú dávku.

<u>Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy</u>

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy a pre pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu v jednorazovej dávke, podávanej každý druhý týždeň.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Humirou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Humira.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Humirou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg

Odporúčaná dávka Humiry je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Humiry je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s artritídou spojenou s entezitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Odporúčaná dávka Humiry je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Humiry je 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí so psoriázou

Obvyklé dávkovanie Humiry pre dospelých so psoriázou je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. V liečbe Humirou pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. V závislosti na vašej odpovedi môže lekár zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ložiskovou psoriázou

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Odporúčané dávkovanie Humiry je úvodná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčané dávkovanie Humiry je úvodná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s hidradenitis suppurativa

Zvyčajný dávkovací režim pre hidradenitis suppurativa je počiatočná dávka 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorých nasleduje dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospievajúci s hidradenitis suppurativa vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Humiry je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Ak máte nedostatočnú odpoveď na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospelí s Crohnovou chorobou

Obvyklý dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr a potom 40 mg každý druhý týždeň. V závislosti od odpovede môže lekár zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s Crohnovou chorobou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg

Obvyklý dávkovací režim je 40 mg na začiatku liečby a 20 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a potom 40 mg o dva týždne neskôr.

Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. V závislosti od vašej odpovede môže lekár zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr.

Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. V závislosti od odpovede môže lekár zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Humiry u dospelých s ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (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) v 2. týždni a následne 40 mg každý druhý týždeň. Podľa toho, ako budete na liečbu reagovať, môže váš lekár zvýšiť dávkovanie 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 Humiry 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 Humiry 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

Obvyklé dávkovanie Humiry pre dospelých s neinfekčnou uveitídou je úvodná dávka 80 mg (ako dve injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Injekcie Humiry si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Humiry pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Humira sa môže podávať aj samostatne.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg

Zvyčajná dávka Humiry je 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár môže predpísať aj úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Zvyčajná dávka Humiry je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Spôsob a cesta podania

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

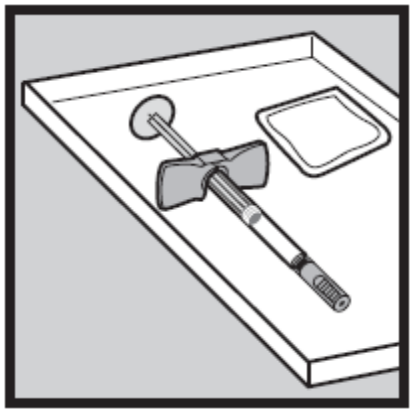
Pokyny na prípravu a injekčné podanie Humiry

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako sa podáva Humira. Prečítajte si pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra vás poučia o technike, ako si sami podáte injekciu. Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu. Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

Táto injekcia sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom v tej istej striekačke alebo v injekčnej liekovke.

1) Príprava

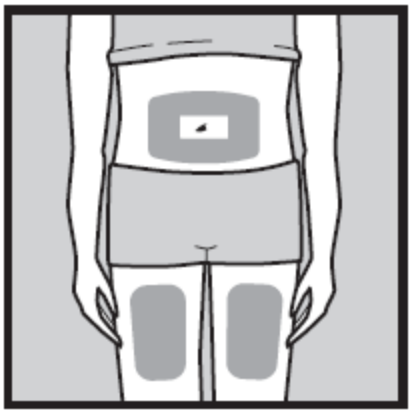
- Umyte si dôkladne ruky.
- Pripravte na čistý povrch nasledujúce pomôcky:
    - jednu naplnenú striekačku Humiry na injekciu;
    - jeden alkoholom napustený tampón.



- Pozrite sa na dátum exspirácie, uvedený na injekčnej striekačke. Nepoužívajte liek po uplynutí uvedeného mesiaca a roku.

2) Výber a príprava miesta aplikácie injekcie

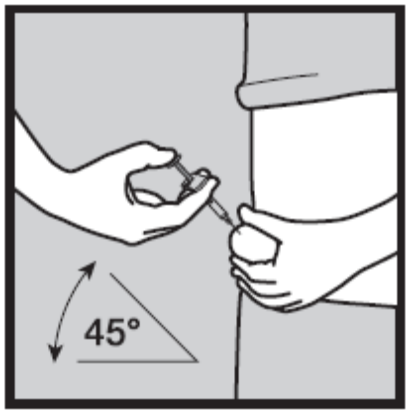
- Vyberte si miesto na stehne alebo na bruchu v oblasti žalúdka.



- Každá nová injekcia sa má podávať najmenej 3 cm od posledného miesta injekcie.
  - Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža sčervenaná, zmodraná alebo tvrdá. Môžu to byť známky infekcie.
  - Krúživým pohybom utrite priloženým tampónom napusteným alkoholom miesto injekcie.
  - Nedotýkajte sa miesta vpichu pred podaním injekcie.

3) Podanie Humiry

- Injekčnou striekačkou NETRASTE.
- Odstráňte kryt z injekčnej ihly tak, aby ste sa nedotkli ihly a aby sa ihla nedostala do styku s nijakým povrchom.
- Jednou rukou jemne uchopte očistené miesto kože a pevne ho pridržte.



- Druhou rukou podržte striekačku pod 45° uhlom ku koži z hornej strany.
- Rýchlym, krátkym pohybom vtlačte ihlu úplne do kože.
- Prvou rukou uvoľnite kožu.
- Potlačte piest a vstrieknite roztok – môže trvať 2 až 5 sekúnd, kým sa striekačka vyprázdni.
- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože pod rovnakým uhlom, ako ste si ju vpichli.
- Bruškom palca alebo kúskom gázy pritlačte miesto vpichu na 10 sekúnd. Môže sa objaviť slabé krvácanie. Nemasírujte miesto vpichu. Ak chcete, môžete použiť náplasť.

4) Odstránenie pomôcok

- Injekčná striekačka od Humiry sa nesmie **NIKDY** opätovne použiť. **NIKDY** nedávajte kryt naspäť na ihlu.
- Po vstrieknutí Humiry okamžite vložte použitú striekačku do špeciálnej nádoby, ako vám vysvetlil váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik.
- Túto nádobu uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Pokyny na prípravu a podanie injekcie Humiry

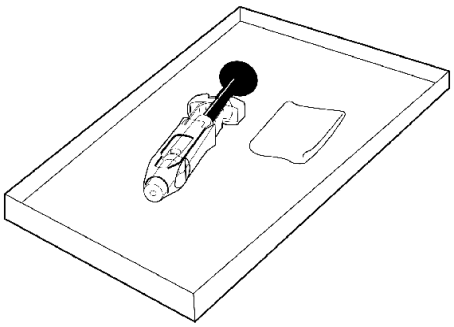
Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako podávať injekciu Humiry. Pozorne si prečítajte pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Váš lekár alebo jeho asistent vás poučia o tom, ako si sami podáte injekciu. Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu. Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

Táto injekcia sa nesmie miešať v tej istej striekačke alebo injekčnej liekovke s iným liekom.

1) Príprava

Umyte si dôkladne ruky.
Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky

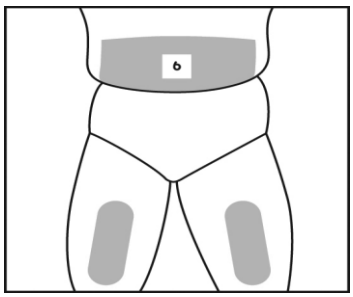
- Jednu naplnenú injekčnú striekačku Humiry
- Jeden alkoholom napustený tampón



Pozrite sa na dátum exspirácie na injekčnej striekačke. Produkt nepoužívajte po vyznačenom mesiaci a roku.

2) Výber a príprava miesta vpichu injekcie

Vyberte si miesto na stehne alebo na bruchu



Každá nová injekcia sa má podávať najmenej 3 cm od posledného miesta injekcie.

- Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža sčervenaná, zmodraná alebo tvrdá. Môžu to byť známky infekcie.
- Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.
- Nedotýkajte sa znova miesta vpichu pred podaním injekcie.

3) Podanie injekcie Humiry

- Injekčnou striekačkou NETRASTE.
- Odstráňte kryt z injekčnej ihly tak, aby ste sa nedotkli ihly a aby sa ihla nedostala do styku s nijakým povrchom.
- Jednou rukou jemne uchopte očistené miesto kože a pevne ho pridržte

- Druhou rukou podržte striekačku pod 45-stupňovým uhlom ku koži so stranou s drážkou hore.
- Rýchlym, krátkym pohybom vtlačte ihlu úplne do kože

- Prvou rukou uvoľnite kožu
- Potlačte piest a vstrieknite roztok – môže trvať 2 až 5 sekúnd, kým sa striekačka vyprázdni
- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože pod rovnakým uhlom, ako ste ju vpichli
- Držte injekčnú striekačku v jednej ruke a druhou rukou nasuňte vonkajší ochranný kryt ponad odkrytú ihlu, až kým nezapadne na miesto
- Bruškom palca alebo kúskom gázy pritlačte miesto vpichu na 10 sekúnd. Môže sa objaviť slabé krvácanie. Nemasírujte miesto vpichu. Ak chcete, môžete použiť náplasť.

4) Odstránenie pomôcok

- Injekčná striekačka od Humiry sa nesmie NIKDY opätovne použiť. NIKDY nedávajte kryt naspäť na ihlu.
- Po podaní Humiry okamžite vložte použitú striekačku do špeciálnej nádoby, ako vám vysvetlil váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik.

Túto nádobu uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Ak použijete viac Humiry, ako máte

Ak ste si náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Humiru

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Humiry čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Humiru

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Humiru, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Humiry.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytol niektorý z týchto príznakov:
- silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:
- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení;
- pocit slabosti alebo únavy;
- kašeľ;
- pálenie;
- znížená citlivosť;

- dvojité videnie;
- slabosť v rukách alebo nohách;
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- mykotické (hubové) infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia;
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- kompresia (stlačenie) nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat;
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- hematóm;
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);

- refluxná choroba;
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- edém (opuch);
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina;
- rakovina lymfatického systému;
- melanóm;
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor;
- neuropatia;
- mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- edém tváre (opuch tváre);
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovatenie pečene;
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);

- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (prederavenie čreva);
- hepatitída;
- reaktivácia hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku);
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- syndróm podobný lupusu;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu sa postihovať až 1 z 1000 ľudí):

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Humiru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní - určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.
Ďalšie zložky sú manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako Humira naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Humira naplnená injekčná striekačka je sklenená striekačka obsahujúca roztok adalimumabu.
Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek na použitie pacientom s 1, 2, 4 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Písomná informácia pre používateľa

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
- 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 Humira a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru
3. Ako používať Humiru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Humiru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Humira a na čo sa používa

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira je určená na liečbu 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 a
- Neinfekčná uveitída

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Humiru.

Humiru je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo taktiež dokázané, že Humira spomaľuje poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Humira sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Humira.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia.

Humira 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 nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Humiru.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Humira 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 u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Humiru.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápal kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Humira sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých.Bolo preukázané, že Humira spomaľuje poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšuje fyzickú funkciu.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Humira sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je 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.

Humira sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira 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 Humiru.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí od 6 do 17 rokov. Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Humiru.

Neinfekčná uveitída u dospelých a u detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu
- Dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
- Detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

Nepoužívajte Humiru

- Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- Ak máte ťažkú infekciu, vrátane aktívnej 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 ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Humiru.

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Humiru. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.

- V priebehu liečby Humirou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo iné oportúnne infekcie a otravu krvi, ktoré môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Humirou.

- Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Humirou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skríningové testy (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**. 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 povedzte svojmu lekárovi.

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že bývate alebo cestujete do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.

- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV) alebo ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Humira môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Humirou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Humirou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte, prosím, lekára, že používate Humiru. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie, také ako skleróza multiplex, váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Humiru. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie detí v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Humirou. Ak ste boli počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Humirou, lekár musí starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Humiru.

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú vášmu telu 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.

- Pri používaní Humiry alebo iných TNF blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate Humiru, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s Humirou azatioprín alebo 6-merkaptopurín. Okrem toho sa u pacientov používajúcich Humiru zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.

- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, deti majú mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Humiry.
- Nedávajte Humiru deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.

Iné lieky a Humira

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Humira sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky, obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Nepoužívajte Humiru s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Humiry.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
- Humira sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Humiru počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Humiru ešte predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Humira môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

Humira obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. prakticky neobsahuje sodík.

3. Ako používať Humiru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Lekár môže predpísať inú siluy Humiry, ak potrebujete inú dávku.

<u>Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy</u>

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy a pre pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu v jednorazovej dávke, podávanej každý druhý týždeň.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Humirou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Humira.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Humirou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg

Odporúčaná dávka Humiry je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Humiry je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s artritídou spojenou s entezitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Odporúčaná dávka Humiry je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Humiry 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. V liečbe Humirou pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. V závislosti na vašej odpovedi môže lekár zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ložiskovou psoriázou

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Odporúčané dávkovanie Humiry je úvodná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčané dávkovanie Humiry je úvodná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s hidradenitis suppurativa

Zvyčajný dávkovací režim pre hidradenitis suppurativa je počiatočná dávka 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorých nasleduje dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkovaním 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospievajúci s hidradenitis suppurativa vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Humiry 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 máte nedostatočnú odpoveď na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

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 podávaných každý druhý týždeň po uplynutí dvoch týždňov od prvej dávky. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr a potom 40 mg každý druhý týždeň. V závislosti od vašej odpovede môže váš lekár dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s Crohnovou chorobou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg

Obvyklý dávkovací režim je 40 mg na začiatku liečby a 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne.

Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. V závislosti od odpovede môže lekár zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr.

Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. V závislosti od odpovede môže lekár dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Humiry u dospelých s ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (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) v 2. týždni a následne 40 mg každý druhý týždeň. Podľa toho, ako budete na liečbu reagovať, môže váš lekár dávkovanie zvýšiť 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 dávka Humiry 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 dávka Humiry je 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Dospelí s neinfekčnou uveitídou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých s neinfekčnou uveitídou je úvodná dávka 80 mg(ako dve injekcie v jeden deň),potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Humiry si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Humiry pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Humira sa môže podávať aj samostatne.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg

Zvyčajná dávka Humiry je 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár môže predpísať aj úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Zvyčajná dávka Humiry je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Spôsob a cesta podania

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

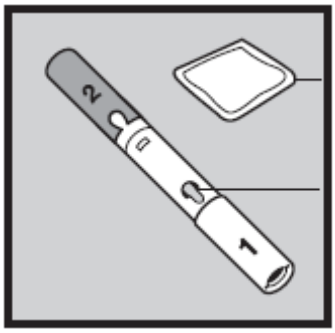
Podanie injekcie Humiry pacientom

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si sám podáte injekciu Humiry za použitia naplneného pera. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra vás poučia o technike, ako si sami podáte injekciu. Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu. Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

Čo mám urobiť predtým, ako si podám podkožnú injekciu Humiry?

1. Dôkladne si umyte ruky.
2. Vyberte z chladničky jednodávkový blister obsahujúci naplnené pero Humiry.
3. Naplnené pero netraste, ani ho nenechajte padnúť.
4. Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky:

    - Jedno naplnené pero Humiry
    - Jeden alkoholom napustený tampón

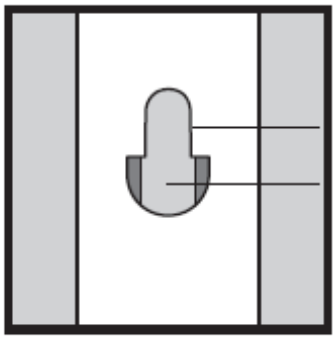


Tampón

Otvor

5. Pozrite sa na dátum exspirácie, uvedený na naplnenom pere (EXP). Nepoužívajte liek po uplynutí uvedeného mesiaca a roku.

6. Podržte naplnené pero sivým viečkom dohora (označené „1“). Skontrolujte vzhľad roztoku Humiry cez otvory na stranách naplneného pera. Musí byť číry a bezfarebný. Ak je zakalený alebo má zmenenú farbu alebo sú v ňom vločky alebo častice, nesmiete ho použiť. Nepoužite naplnené pero, ak bolo zmrazené alebo ak bolo ponechané na priamom slnečnom svetle. Sivé aj bordové viečko odstráňte **bezprostredne** pred použitím.



Otvor

Číra tekutina v striekačke

Kam si mám podať injekciu?

1. Vyberte si miesto na hornej časti stehna alebo na bruchu (okrem oblasti okolo pupka).

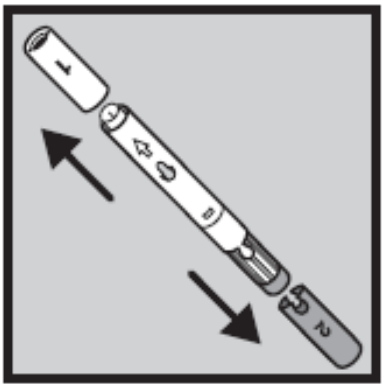
2. Miesto, do ktorého podávate injekciu, vždy meňte, aby ste nemali jednu oblasť bolestivú. Každá nová injekcia sa má podať najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie.

3. Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža sčervenaná, zmodraná alebo tvrdá. Môžu to byť známky infekcie.

Ako si mám podať Humiru?

1. Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom. Nedotýkajte sa miesta vpichu znova pred podaním injekcie.

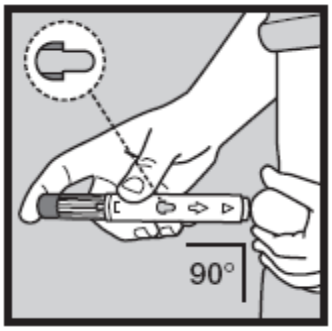
2. Sivé aj bordové viečko odstráňte **bezprostredne** pred použitím. Jednou rukou uchopte sivé telo naplneného pera tak, aby ste rukou neprikryli sivé viečko (1) ani bordové viečko (2). Naplnené pero držte sivým viečkom (1) smerom dole. Druhou rukou potiahnite sivé viečko (1) a odstráňte ho. Overte si, či sa s viečkom odstránil malý sivý kryt ihly na striekačke. Ak vytieklo niekoľko kvapiek tekutiny z ihly, nevadí to, pero môžete použiť. Biele puzdro ihly je teraz odkryté. Nedotýkajte sa ihly umiestnenej vo valci. **SIVÉ VIEČKO ZNOVA NENASÚVAJTE**, pretože môžete poškodiť ihlu vo vnútri.

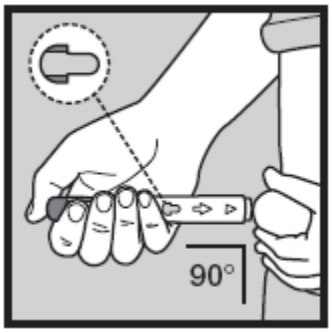


3. Stiahnite bordové ochranné viečko (označené „2“), aby ste odkryli bordové aktivačné tlačidlo. Naplnené pero je teraz pripravené na použitie. Nestláčajte bordové aktivačné tlačidlo, kým nie je pero v správnej polohe, pretože to môže spôsobiť vytečenie lieku. **BORDOVÉ VIEČKO ZNOVA NENASÚVAJTE, pretože to môže spôsobiť vyprázdnenie pera.**

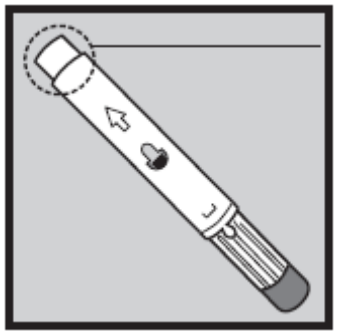
Podanie injekcie

1. Voľnou rukou jemne uchopte pomerne veľkú plochu očistenej kože a pevne ju pridržte (pozri nižšie).
2. Pridržte biely koniec naplneného pera v pravom uhle (90 stupňov) pri koži tak, aby ste videli otvor. Prítomnosť jednej alebo viacerých bubliniek je bežná.
3. Držiac valec naplneného pera zľahka pritlačte na miesto vpichu (miestom vpichu nehýbte).
4. Keď ste pripravený podať injekciu, stlačte ukazovákom alebo palcom bordové tlačidlo na vrchnej časti pera (pozri nižšie). Keď sa ihla uvoľní, začujete hlasné cvaknutie a keďže sa ihla pohne, pocítite slabé pichnutie.
5. Pokračujte v tlačení a rovnomerným tlakom naďalej držte naplnené pero na mieste asi **10 sekúnd, aby sa podala celá injekcia.** Kým injekciu podávate, naplnené pero neodťahujte.

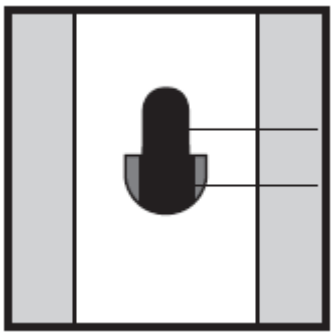




6. Počas podávania injekcie uvidíte, ako sa žltý indikátor posúva do otvoru. Injekcia je úplne podaná, keď sa žltý indikátor prestane pohybovať. Žltý indikátor je súčasťou piestu naplneného pera. Ak sa žltý indikátor neukáže v otvore, piest sa dostatočne neposunul a podanie injekcie bolo neúplné.
7. Naplnené pero vytiahnite z miesta injekcie pod rovnakým uhlom. Biele puzdro ihly sa bude pohybovať smerom dole nad ihlu a zaistí sa v mieste nad špicom ihly. Nedotýkajte sa ihly. Biele puzdro ihly vás ochráni pred dotykom s ihlou.



Biele puzdro ihly



Otvor

Viditeľný žltý indikátor

8. Na mieste vpichu môžete spozorovať krvácanie. Na 10 sekúnd môžete pritlačiť na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy. Nemasírujte miesto vpichu. Ak chcete, môžete použiť náplasť.

Odstránenie pomôcok

- Každé naplnené pero použite len na jednu injekciu. Ani jedno viečko nedávajte naspäť na naplnené pero.
- Po podaní injekcie použité naplnené pero ihneď zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.
- Túto nádobu uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Ak použijete viac Humiry, ako máte

Ak ste si náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

Ak zabudnete použiť Humiru

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Humiry čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Humiru

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Humiru, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Humiry.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytol niektorý z týchto príznakov
- silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov
- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení;
- pocit slabosti alebo únavy;
- kašeľ;
- pálenie;
- znížená citlivosť;
- dvojité videnie;
- slabosť v rukách alebo nohách;
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- infekcie ucha;
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- mykotické (hubové) infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;

- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat;
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny;
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- edém (opuch);
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina;
- rakovina lymfatického systému;
- melanóm (druh kožného nádoru);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasenie);
- neuropatia;
- mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);

- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- edém tváre (opuch tváre);
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovatenie pečene;
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (prederavenie čreva);
- hepatitída;
- reaktivácia hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku);
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- syndróm podobný lupusu;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Humiru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivé naplnené pero Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste pero prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.
Ďalšie zložky sú manitol, monohydrát kyseliny citrónovej, trinátriumcitrát, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako Humira v naplnenom pere vyzerá a obsah balenia

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Humira v naplnenom pere je jednorazové sivo a bordovo sfarbené pero, ktoré obsahuje sklenenú injekčnú striekačku s Humirou. Má dve viečka – jedno je sivé a je označené „1“ a druhé je bordové a je označené „2“. Na každej strane pera je otvor, cez ktorý je možné vidieť roztok Humiry v injekčnej striekačke.

Humira naplnené pero sú dostupné v baleniach obsahujúcich 1, 2, 4 a 6 naplnených pier. Každé naplnené pero sa dodáva s 1 alkoholom napusteným tampónom. Balenie s 1 naplneným perom sa dodáva s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný). V baleniach s 2, 4 a 6 naplnenými perami je ku každému peru dodaný 1 alkoholom napustený tampón. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Písomná informácia pre používateľa

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
- 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 Humira a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru
3. Ako používať Humiru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Humiru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Podanie Humiry

1. Čo je Humira a na čo sa používa

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira sa používa na liečbu:
- Reumatoidnej artritídy
- Polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy
- Artritídy spojenej s entezitídou
- Ankylozujúcej spondylitídy
- Axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy
- Psoriatickej artritídy
- Ložiskovej psoriázy
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnovej choroby
- Ulceróznej kolitídy
- Neinfekčnej uveitídy

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Humiru je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov spôsobené zápalovým ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

Artritída spojená s entezitídou

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.

Humira sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku od 6 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Humira sa používa na liečbu ťažkej ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je zvyčajne spojené so psoriázou.

Humira sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov zapríčinené ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých a
- ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je chronické a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. 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.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov.

Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov spôsobených týmto ochorením, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu
- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
- detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

Nepoužívajte Humiru:

- Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné ťažké infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.

- Ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Humiru.

Alergické reakcie

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Humiru. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.

- V priebehu liečby Humirou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať:
    - tuberkulózu
    - infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami
    - závažnú infekciu v krvi (sepsa).

  V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať Humiru na nejakú dobu.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza).

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Ak máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Humirou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Humirou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste niekedy v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Humiru.

    - Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Humirou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skríningové testy (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**.
    - Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.
    - Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV.
    - Váš lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Humira spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
    - V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte mať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte, prosím, lekára, že používate Humiru. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Humiru. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry.

    - Overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu.
    - Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Humirou.
    - Ak ste boli počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Humiry, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Humirou, lekár musí starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne

problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Humiru.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára.

Rakovina

- Pri používaní Humiry alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
    - Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
    - Ak používate Humiru, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli zaznamenané zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
    - Povedzte svojmu lekárovi, že užívate spolu s Humirou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
    - U pacientov používajúcich Humiru sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
    - Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.

- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, deti majú mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Humiry.

Iné lieky a Humira

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie by ste nemali používať Humiru s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:
- anakinra
- abatacept.

Humira sa môže podávať spolu:
- s metotrexátom
- s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato)
- so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Humiry.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na graviditu sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
- Humira sa môže používať počas dojčenia
- Ak dostávate Humiru počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Humiru ešte predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Humira môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

3. Ako používať Humiru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Humiru pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Humirou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Humira. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Humirou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Humiru 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	Prvá dávka 20 mg, potom 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý	Ak máte nedostatočnú odpoveď na Humiru 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávkovanie zvýšiť na

	druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Humirou. Humiru je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Humiry je uvedený v časti 7 „Podanie Humiry“.

Ak použijete viac Humiry, ako máte

Ak ste si náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Humiru

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Humiry čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Humiru

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Humiru, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Humiry.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytol niektorý z týchto príznakov

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehĺtaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov

- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očného viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu)
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst)
- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (napr. ekzém)
- lámanie nechtov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov

- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám)
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina
- rakovina lymfatického systému
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene
- stukovatenie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída
- reaktivácia hepatitídy B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela)
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži
- zlyhanie pečene
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Humiru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní - určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.
Ďalšie zložky sú manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako Humira naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpusteného v 0,4 ml roztoku.

Humira naplnená injekčná striekačka je sklenená injekčná striekačka obsahujúca roztok adalimumabu. Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek na použitie pacientom s 1, 2, 4 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

7. Podanie Humiry

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako podávať subkutánnu injekciu Humiry za použitia naplnenej injekčnej striekačky. Najskôr si pozorne prečítajte pokyny a potom podľa nich postupujte krok za krokom.

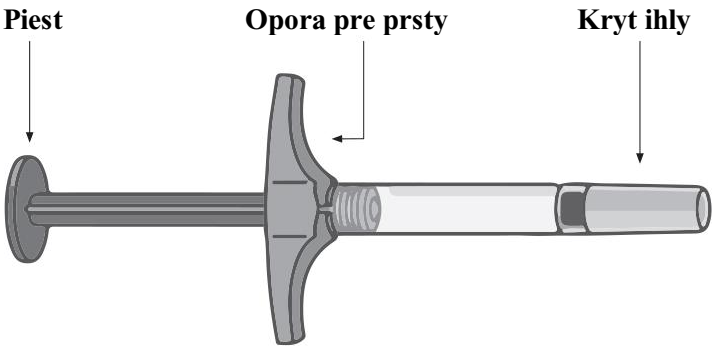
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si podať injekciu.

- Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.

- Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

- Každú naplnenú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu.

Humira naplnená injekčná striekačka



Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice
- uplynul dátum použiteľnosti (EXP)
- bol roztok zmrazený alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle
- naplnená injekčná striekačka spadla alebo je prasknutá

Kryt ihly odstráňte až bezprostredne pred použitím. Humiru uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

KROK 1

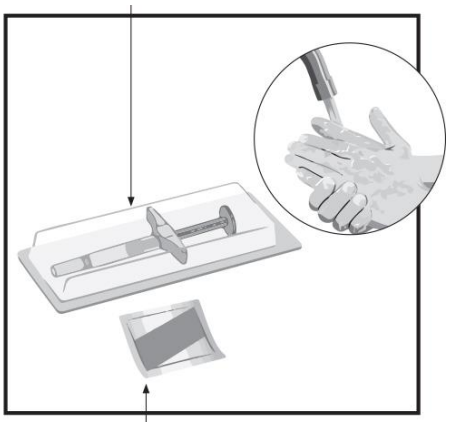
Vyberte Humiru z chladničky.

Pred použitím nechajte Humiru stáť **15 až 30 minút** pri izbovej teplote.

- **Neodstraňujte** kryt ihly, kým Humira nedosiahne izbovú teplotu
- **Nezohrievajte** Humiru iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode

KROK 2

Striekačka



Tampón

Skontrolujte dátum exspirácie (EXP). **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku po uplynutí dátumu exspirácie (EXP).

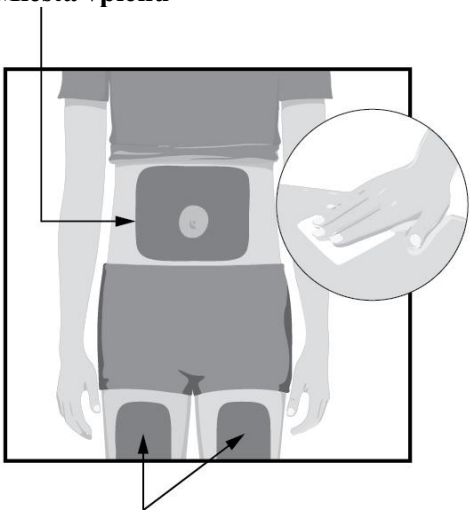
Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky

- 1 naplnenú injekčnú striekačku na jednorazové použitie a
- 1 alkoholom napustený tampón

Umyte a osušte si ruky.

KROK 3

Miesta vpichu



Miesta vpichu

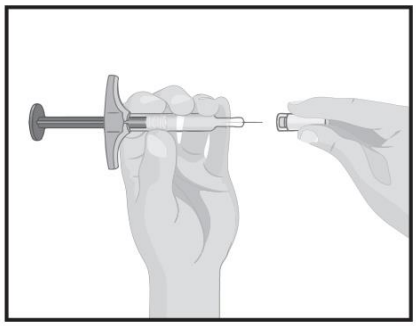
Vyberte miesto vpichu:

- Na prednej strane stehien alebo
- Brucho najmenej 5 cm od pupka
- Najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie

Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.

- **Nepodávajte** injekciu cez odev
- **Nepodávajte** injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodraná, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy

KROK 4



Držte naplnenú striekačku v jednej ruke.

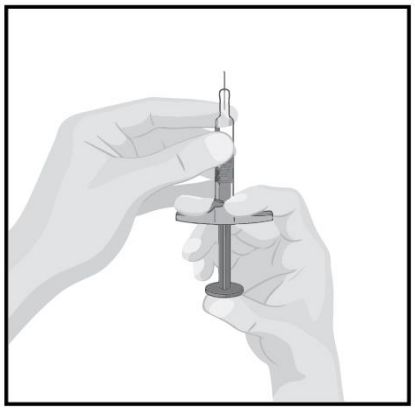
Skontrolujte tekutinu v naplnenej injekčnej striekačke.

- Uistite sa, že je tekutina číra a bezfarebná
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku v prípade, že je tekutina zakalená alebo obsahuje čiastočky
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku v
- prípade, že vám spadla alebo praskla

Jemne snímte kryt ihly druhou rukou. Kryt ihly zahoďte. Nepoužívajte ho znovu na zakrytie ihly.

- **Nedotýkajte** sa ihly prstami, ani nedovoľte, aby ihla prišla s čímkoľvek do kontaktu

KROK 5



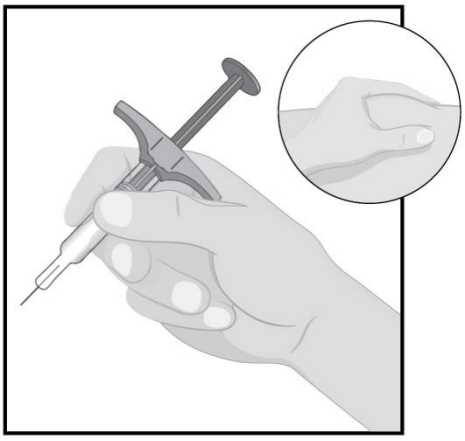
Držte naplnenú injekčnú striekačku ihlou nahor.

- Držte naplnenú striekačku v úrovni očí jednou rukou tak, aby ste v nej videli vzduch

Pomaly stlačte piest dovnútra, aby ste vytlačili ihlou vzduch von.

- Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly

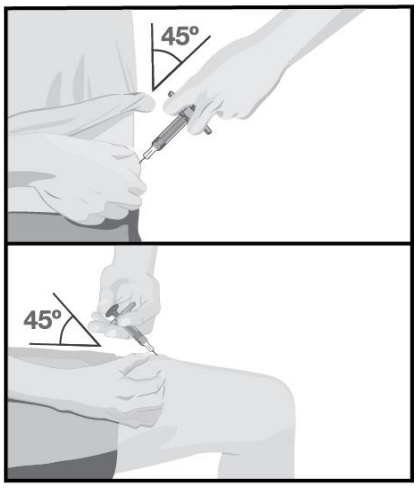
KROK 6



Držte telo striekačky jednou rukou medzi palcom a ukazovákom tak, ako by ste držali ceruzku.

Uchopte kožu v mieste podania injekcie druhou rukou tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto, a pevne ju pridržte.

KROK 7

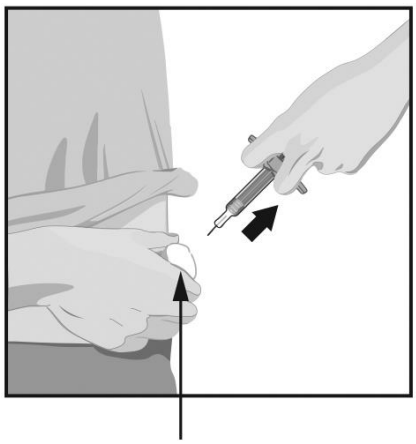


Zapichnite celú ihlu do kože v asi 45-stupňovom uhle jedným rýchlym krátkym pohybom.

- Keď je striekačka vnútri, pusťte kožu, ktorú držíte

Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a striekačka nie je prázdna.

KROK 8



Vatový tampón

Keď je proces vstrekovania ukončený, pomaly vytiahnite ihlu z kože, zatiaľ čo striekačku držíte stále v tom istom uhle.

Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.

- **Nepretierajte**
- Ľahké krvácanie v mieste vpichu je normálne

KROK 9

Použitú naplnenú injekčnú striekačku zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika. **Nikdy** nedávajte kryt naspäť na ihlu.

- **Nerecyklujte** alebo nevyhadzujte naplnenú injekčnú striekačku do domového odpadu
- **Vždy** uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu mimo dohľadu a dosahu detí

Kryt ihly, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza, blister a obal sa môžu dať do domového odpadu.

Písomná informácia pre používateľa

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
- 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 Humira a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru
3. Ako používať Humiru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Humiru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Podanie Humiry

1. Čo je Humira a na čo sa používa

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira sa používa na liečbu
- Reumatoidnej artritídy
- Polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy
- Artritídy spojenej s entezitídou
- Ankylozujúcej spondylitídy
- Axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy
- Psoriatickej artritídy
- Ložiskovej psoriázy
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnovej choroby
- Ulceróznej kolitídy
- Neinfekčnej uveitídy

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Humiru je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov spôsobené zápalovým ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

Artritída spojená s entezitídou

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.

Humira sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku od 6 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Humira sa používa na liečbu ťažkej ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je zvyčajne spojené so psoriázou.

Humira sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov zapríčinené ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže tiež postihovať nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých a
- ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je chronické a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. 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.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov.

Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov spôsobených týmto ochorením, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu
- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
- detí s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

Nepoužívajte Humiru:

- Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné ťažké infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.

- Ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Humiru.

Alergické reakcie

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Humiru. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.

- V priebehu liečby Humirou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s vašimi pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať:

  - tuberkulózu
  - infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami
  - závažnú infekciu v krvi (sepsa)

  V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať Humiru na nejakú dobu.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza).

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Ak máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Humirou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Humirou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom

infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste niekedy v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Humiru.

    - Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Humirou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skríningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**.
    - Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.
    - Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV.
    - Váš lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Humira spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
    - V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte mať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte lekára, že používate Humiru. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Humirou alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry.

    - Predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to s lekárom.
    - Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Humirou.
    - Ak ste boli počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Humiry, ktorú ste dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Humirou, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať lekára. Lekár rozhodne, či máte dostať Humiru.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď lekára.

Rakovina

- Pri používaní Humiry alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
    - Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
    - Ak používate Humiru, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
    - Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Humirou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
    - U pacientov používajúcich Humiru sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
    - Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je to možné, deti majú mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Humiry.

Iné lieky a Humira

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie by ste nemali používať Humiru s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:
- anakinra
- abatacept.

Humira sa môže podávať spolu:
- s metotrexátom
- s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi, obsahujúcimi zlato)
- so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Humiry.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
- Humira sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Humiru počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Humiru ešte predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Humira môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

3. Ako používať Humiru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Humiru pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň.	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Humirou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Humira. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Humirou metotrexát, lekár

		môže rozhodnúť, že budete dostávať Humiru 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	Prvá dávka 20 mg, potom 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

	alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	
Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď na Humiru 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne.	Lekár môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

	Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém,sa môžu naďalej podávať počas liečby Humirou. Humiru je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Humiry je uvedený v časti 7 „Podanie Humiry“.

Ak použijete viac Humiry, ako máte

Ak ste si náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Humiru

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Humiry čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Humiru

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Humiru, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Humiry.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho
- silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehĺtaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho
- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- kompresia (stlačenie) nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očného viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu)
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst)
- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (napr. ekzém)
- lámanie nechtov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám)
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina
- rakovina lymfatického systému
- melanóm
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene
- stukovatenie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída
- reaktivácia hepatitídy B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)

- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži
- zlyhanie pečene
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Humiru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednotlivé naplnené pero Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste pero prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.
Ďalšie zložky sú manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako Humira v naplnenom pere vyzerá a obsah balenia

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,4 ml roztoku.

Humira v naplnenom pere je jednorazové sivo a bordovo sfarbené pero, ktoré obsahuje sklenenú injekčnú striekačku s Humirou. Má dve viečka – jedno je sivé a je označené „1“ a druhé je bordové a je označené „2“. Na každej strane pera je otvor, cez ktorý je možné vidieť roztok Humiry v injekčnej striekačke.

Humira naplnené pero je dostupné v baleniach obsahujúcich 1, 2, 4 a 6 naplnených pier. Balenie s 1 naplneným perom sa dodáva s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný). V baleniach s 2, 4 a 6 naplnenými perami je ku každému peru dodaný 1 alkoholom napustený tampón. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Nemecko

Výrobca

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

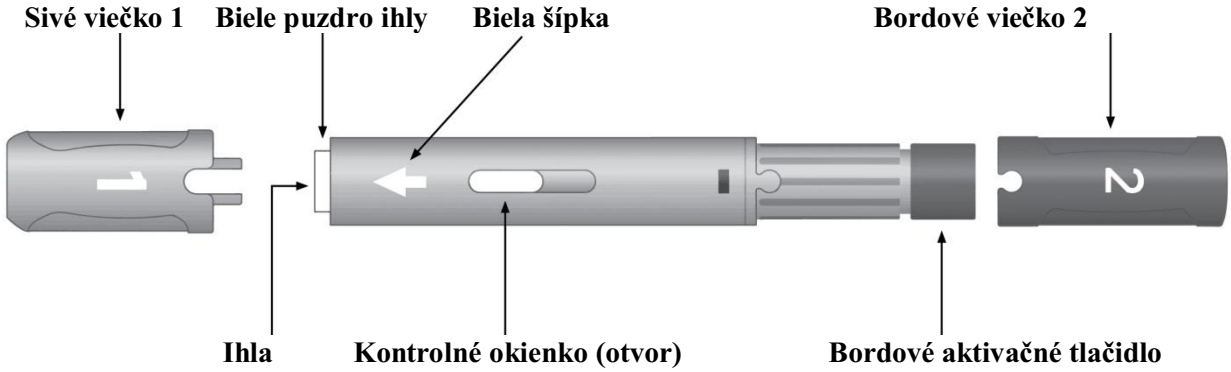
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

7. Podanie Humiry

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si podávať subkutánnu injekciu Humiry za použitia naplneného pera. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si sami podáte injekciu.
- Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
- Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.
- Každé naplnené pero použite len na jednu injekciu.

Humira naplnené pero



Nepoužívajte naplnené pero a kontaktujte svojho lekára, ak:

- je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice**;**
- uplynul dátum použiteľnosti (EXP);
- bol roztok zmrazený alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle;
- naplnené pero spadlo alebo je prasknuté.

Viečka odstráňte bezprostredne pred použitím. Uchovávajte Humiru mimo dohľadu a dosahu detí.

KROK 1

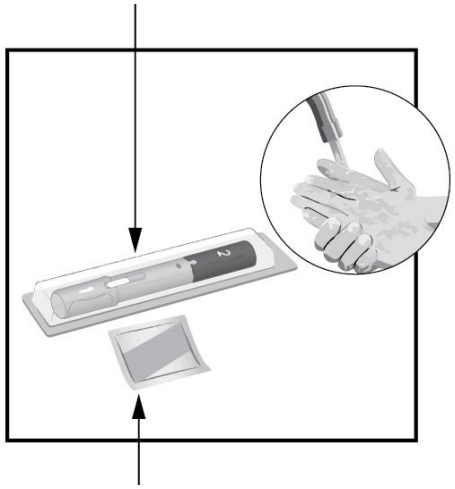
Vyberte Humiru z chladničky.

Pred použitím nechajte Humiru stáť 1**5 až 30 minút** pri izbovej teplote.

- **Neodstráňte** sivé alebo bordové viečko, kým Humira nedosiahne izbovú teplotu
- **Nezohrievajte** Humiru iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** v mikrovlnej rúre alebo v horúcej vode

KROK 2

Pero



Tampón

Skontrolujte dátum exspirácie (EXP). **Nepoužívajte** naplnené pero po uplynutí dátumu exspirácie (EXP).

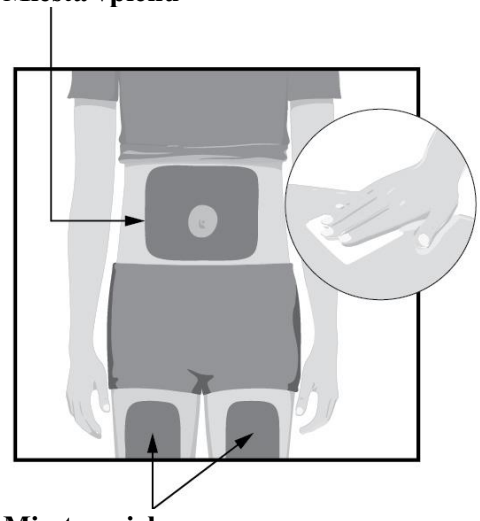
Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky

- Jedno naplnené pero a
- 1 alkoholom napustený tampón

Umyte a osušte si ruky.

KROK 3

Miesta vpichu



Miesta vpichu

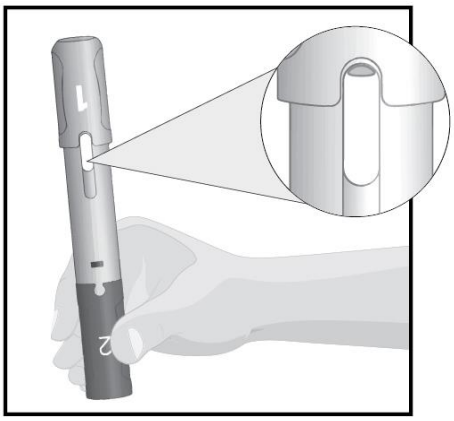
Vyberte miesto vpichu:

- Na prednej strane stehien alebo
- Vaše brucho najmenej 5 cm od pupka
- Najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie

Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.

- **Nepodávajte** injekciu cez odev
- **Nepodávajte** injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodraná, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy

KROK 4



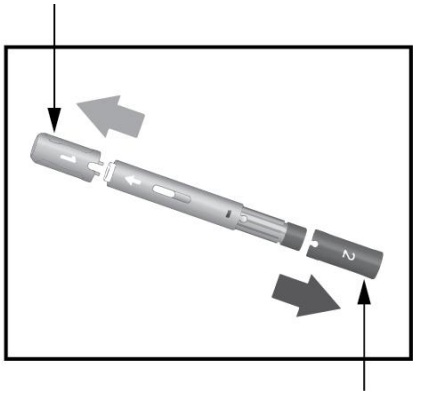
Naplnené pero držte sivým viečkom 1 nahor.

Skontrolujte kontrolné okienko.

- Nevadí, ak vidíte 1 alebo viac bubliniek v kontrolnom okienku
- Uistite sa, že roztok je číry a bezfarebný
- **Nepoužite** naplnené pero, ak je roztok zakalený a sú v ňom častice
- **Nepoužite** naplnené pero, ak spadlo alebo je prasknuté

KROK 5

Viečko 1



Viečko 2

Stiahnite sivé ochranné viečko 1. Viečko zahoďte. Nenasuňte ho naspäť.

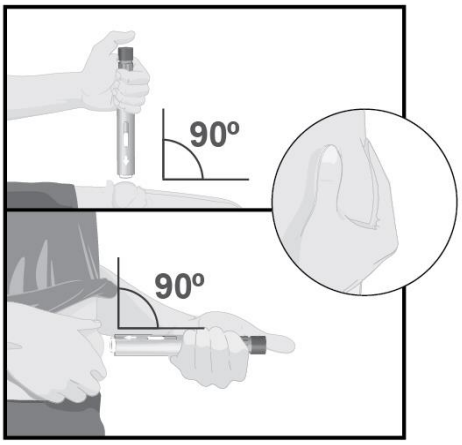
- Overte si, či sa spolu s viečkom odstránil malý čierny kryt ihly zo striekačky
- Nevadí, ak vytieklo niekoľko kvapiek tekutiny z ihly

Stiahnite bordové ochranné viečko 2. Viečko zahoďte. Nenasuňte ho naspäť.

Naplnené pero je teraz pripravené na použitie.

Otočte naplnené pero tak, aby biela šípka ukazovala na miesto vpichu.

KROK 6



Uchopte kožu v mieste podania injekcie druhou rukou tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto a pevne ju pridržte, až kým nebude podanie injekcie dokončené.

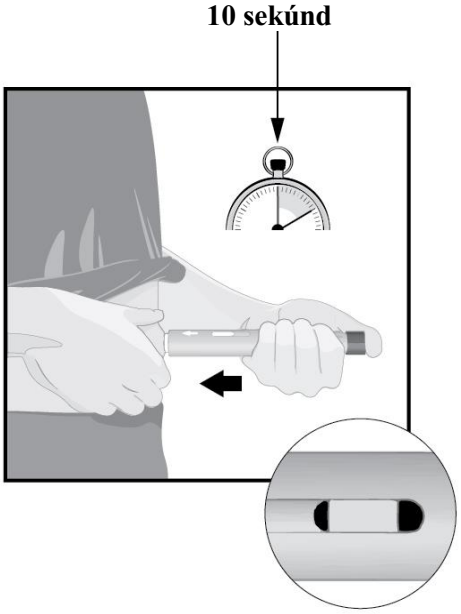
Nasmerujte bielu šípku smerom k miestu vpichu (stehno alebo brucho).

Pridržte biely koniec naplneného pera priamo proti miestu vpichu (**v 90-stupňovom uhle**).

Držte naplnené pero tak, aby ste videli kontrolné okienko.

Nestláčajte bordové aktivačné tlačidlo, kým nie ste pripravení na podanie injekcie.

KROK 7



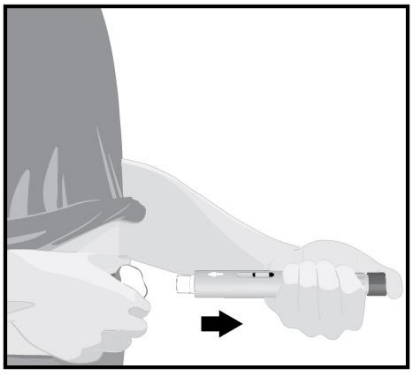
Pred podaním injekcie pevne zatlačte naplnené pero proti miestu vpichu.
Držte pero stále pritlačené, aby ste zabránili zošmyknutiu naplneného pera z pokožky počas podania injekcie.

Stlačte bordové tlačidlo na vrchnej časti pera a pomaly počítajte do **10** sekúnd.

- Hlasné **„cvaknutie“** bude signalizovať začiatok podania injekcie
- **Pokračujte v tlačení** naplneného pera **pevne** proti miestu vpichu, kým nebude podanie injekcie dokončené.

Injekcia je úplne podaná, keď sa žltý indikátor prestane pohybovať.

KROK 8



Po ukončení podania injekcie pomaly vytiahnite naplnené pero z kože. Biele puzdro ihly prekryje špičku ihly.

- Malé množstvo tekutiny v mieste podania injekcie je normálne

Ak v mieste vpichu spozorujete niekoľko kvapiek tekutiny, kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.

- **Nepretierajte**
- Ľahké krvácanie v mieste vpichu je normálne

KROK 9

Použité naplnené pero ihneď zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

- **Nerecyklujte** alebo nevyhadzujte naplnené pero do domového odpadu
- **Vždy uchovávajte naplnené pero** a špeciálnu nádobu mimo dohľadu a dosahu detí

Viečka, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza, blister a obal sa môžu dať do domového odpadu.

Písomná informácia pre používateľa

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
- 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 Humira a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru
3. Ako používať Humiru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Humiru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Podanie Humiry

1. Čo je Humira a na čo sa používa

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira sa používa na liečbu
- Reumatoidnej artritídy
- Ložiskovej psoriázy
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnovej choroby
- Ulceróznej kolitídy
- Neinfekčnej uveitídy

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Humiru je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov spôsobené zápalovým ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať.

Váš lekár rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je chronické a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. 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.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov.

Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov spôsobených týmto ochorením, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej Crohnovej choroby Humiru.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu

- Dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
- Detí s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

Nepoužívajte Humiru

- Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné ťažké infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.

- Ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Humiru.

Alergické reakcie

- Ak dostanete alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Humiru. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.

- V priebehu liečby Humirou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s vašimi pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať:
  - tuberkulózu
  - infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami
  - závažnú infekciu v krvi (sepsa)

  V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať Humiru na nejakú dobu.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza).

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Ak máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Humirou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Humirou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Humiru.

    - Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Humirou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skríningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**.

    - Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.

    - Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV.

    - Váš lekár by vás mal vyšetriť na HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Humira spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.

    - V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte mať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte, prosím, svojho lekára, že používate Humiru. Váš lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Humirou alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry.

    - Predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to s lekárom.

- Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Humirou.

- Ak ste boli počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Humiry, ktorú ste dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Humirou, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať svojho lekára. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Humiru.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára.

Rakovina

- Pri používaní Humiry alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.

    - Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).

    - Ak používate Humiru, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.

    - Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Humirou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.

    - U pacientov používajúcich Humiru sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.

    - Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.

- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je to možné, deti majú mať aktualizované pred použitím Humiry všetky očkovania.

Iné lieky a Humira

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie by ste nemali používať Humiru s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:
- anakinra
- abatacept.

Humira sa môže podávať spolu:
- s metotrexátom
- s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi, obsahujúcimi zlato)
- so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Humiry.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
- Humira sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Humiru počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Humiru ešte predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Humira môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

3. Ako používať Humiru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Humiru pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Humirou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Humira. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Humirou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Humiru 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe	V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

	nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Humirou. Humiru je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Humiry je uvedený v časti 7 „Podanie Humiry“.

Ak použijete viac Humiry, ako máte

Ak ste si náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

Ak zabudnete použiť Humiru

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Humiry čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Humiru

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Humiru, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Humiry.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehĺtaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)

- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očného viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu)
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst)
- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (napr. ekzém)
- lámanie nechtov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám)
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina
- rakovina lymfatického systému
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)

- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene
- stukovatenie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída
- reaktivácia hepatitídy B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži
- zlyhanie pečene

- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Humiru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.
Ďalšie zložky sú manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako Humira naplnená striekačka vyzerá a obsah balenia

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako sterilný roztok 80 mg adalimumabu rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Humira naplnená injekčná striekačka je sklenená striekačka obsahujúca roztok adalimumabu.

Každé balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku na použitie pacientom s 1 alkoholom napusteným tampónom.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

7. Podanie Humiry

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si sám podáte injekciu Humiry za použitia naplnenej injekčnej striekačky. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.

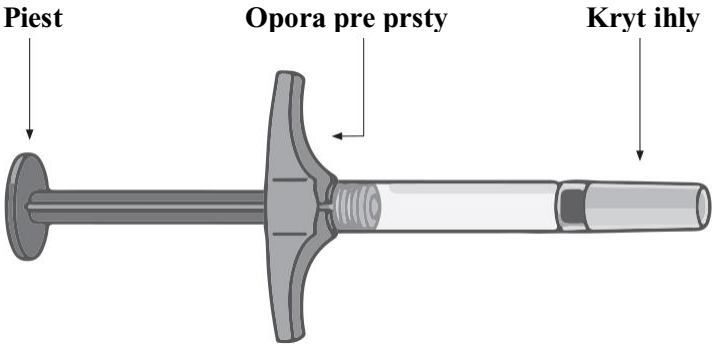
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si sami podáte injekciu.

- Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.

- Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

- Každú naplnenú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu.

Humira naplnená injekčná striekačka



Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice;
- uplynul dátum použiteľnosti (EXP);
- bol roztok zmrazený alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle;
- naplnená injekčná striekačka spadla alebo je prasknutá.

Kryt ihly odstráňte bezprostredne pred použitím. Humiru uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

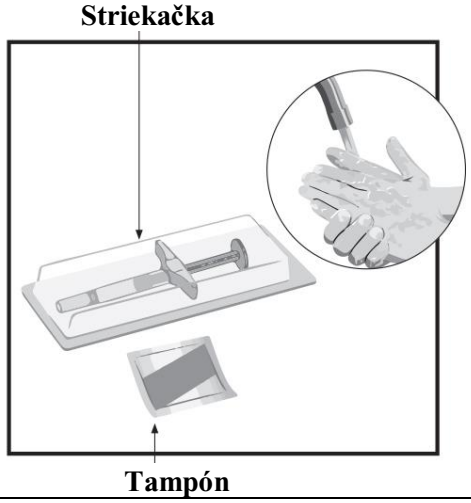
KROK 1

Vyberte Humiru z chladničky.

Pred použitím nechajte Humiru stáť 1**5 až 30 minút** pri izbovej teplote.

- **Neodstráňte** kryt ihly, kým Humira nedosiahne izbovú teplotu
- **Nezohrievajte** Humiru iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode

KROK 2



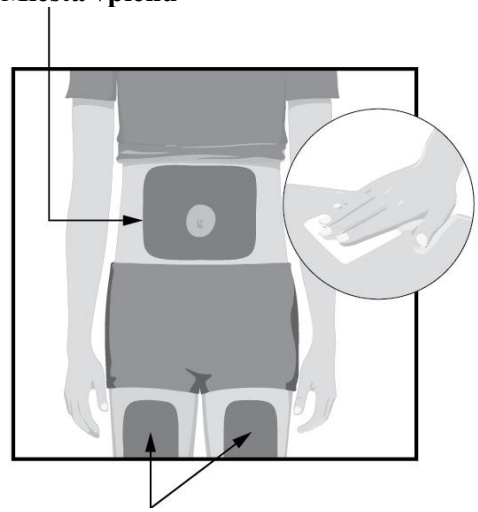
Skontrolujte dátum exspirácie (EXP). **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku po uplynutí dátumu exspirácie (EXP).

Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky.

- 1 naplnenú injekčnú striekačku na jednorazové použitie a
- 1 alkoholom napustený tampón

Umyte a osušte si ruky.

KROK 3



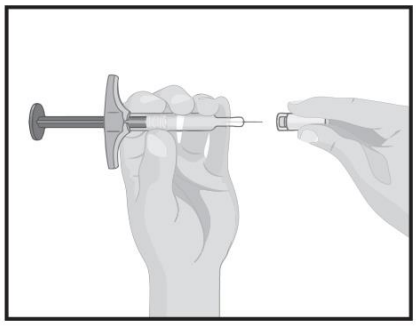
Vyberte miesto vpichu:

- Na prednej strane stehien alebo
- Vaše brucho najmenej 5 cm od pupka
- Najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie

Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.

- **Nepodávajte** injekciu cez odev
- **Nepodávajte** injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodraná, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy

KROK 4



Držte naplnenú striekačku v jednej ruke.

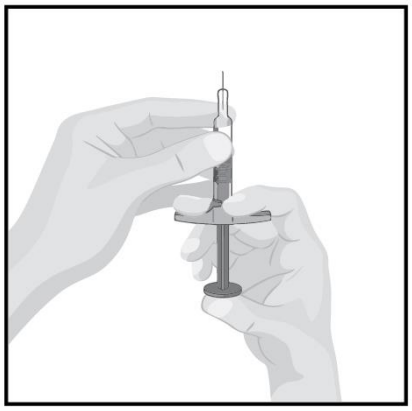
Skontrolujte tekutinu v naplnenej injekčnej striekačke.

- Uistite sa, že je tekutina číra a bezfarebná
- **Nepoužívajte** naplnenú striekačku v prípade, že je tekutina zakalená alebo obsahuje čiastočky
- **Nepoužívajte** naplnenú striekačku v prípade, že vám spadla alebo sa stlačila

Jemne snímte kryt ihly druhou rukou. Kryt ihly zahoďte. Nepoužívajte ho znovu na zakrytie ihly.

- **Nedotýkajte sa** ihly prstami, ani nedovoľte, aby ihla prišla s čímkoľvek do kontaktu

KROK 5



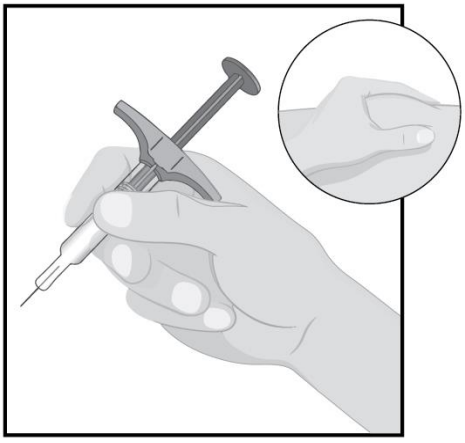
Držte naplnenú injekčnú striekačku ihlou nahor.

- Držte naplnenú striekačku v úrovni očí jednou rukou tak, aby ste v nej videli vzduch

Pomaly stlačte piest dovnútra, aby ste vytlačili ihlou vzduch von.

- Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly

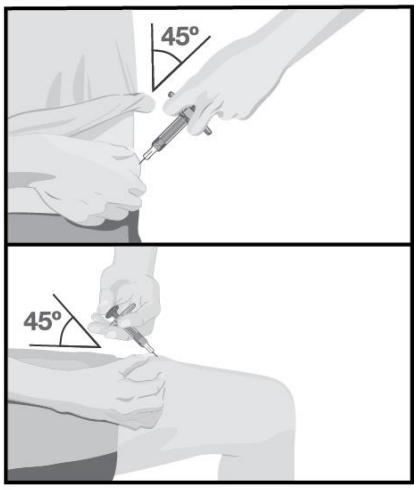
KROK 6



Držte telo striekačky jednou rukou medzi palcom a ukazovákom tak, ako by ste držali ceruzku.

Uchopte kožu v mieste podania injekcie tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto a pevne ju pridržte.

KROK 7

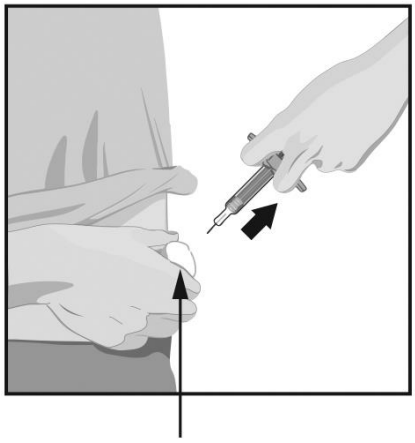


Zapichnite celú ihlu do kože v asi 45-stupňovom uhle jedným rýchlym krátkym pohybom.

- Keď je striekačka vnútri, pusťte kožu, ktorú držíte

Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a striekačka nie je prázdna.

KROK 8



Vatový tampón

Keď je proces vstrekovania ukončený, pomaly vytiahnite ihlu z kože, zatiaľ čo striekačku držíte stále v tom istom uhle.

Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.

- **Nepretierajte**
- Ľahké krvácanie v mieste vpichu je normálne

KROK 9

Použitú naplnenú injekčnú striekačku zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika. **Nikdy** nedávajte kryt naspäť na ihlu.

- **Nerecyklujte** alebo nevyhadzujte naplnenú injekčnú striekačku do domového odpadu
- **Vždy** uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu mimo dohľadu a dosahu detí

Kryt ihly, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza, blister a obal sa môžu dať do domového odpadu.

Písomná informácia pre používateľa

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
- 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 Humira a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru
3. Ako používať Humiru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Humiru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Podanie Humiry

1. Čo je Humira a na čo sa používa

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira sa používa na liečbu
- Reumatoidnej artritídy
- Ložiskovej psoriázy
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnovej choroby
- Ulceróznej kolitídy
- Neinfekčnej uveitídy

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Humiru je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov spôsobené zápalovým ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže tiež mať vplyv na nechty, spôsobovať ich rozpadanie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je chronické a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. 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.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich od 12 do 17 rokov.

Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov spôsobené týmto ochorením ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej Crohnovej choroby Humiru.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Humira sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu

- Dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
- Detí s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

Nepoužívajte Humiru:

- Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné ťažké infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.

- Ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Humiru.

Alergické reakcie

- Ak dostanete alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Humiru. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.

- V priebehu liečby Humirou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s vašimi pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať:
  - tuberkulózu
  - infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami
  - závažnú infekciu v krvi (sepsa)

  V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať Humiru na nejakú dobu.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza).

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

- Ak máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Humirou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Humirou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Humiru.

    - Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Humirou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skríningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**.
    - Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.
    - Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV.
    - Váš lekár by vás mal vyšetriť na HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Humira spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
    - V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický zákrok

- Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte svojho lekára, že používate Humiru. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie používania Humiry.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Humirou alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry.

    - Predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to so svojím lekárom.
    - Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Humirou.
    - Ak ste bola počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Humiry, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho

dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Humirou, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité informovať vášho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať svojho lekára. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Humiru.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára.

Rakovina

- Pri používaní Humiry alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
    - Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
    - Ak používate Humiru, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
    - Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Humirou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
    - U pacientov používajúcich Humiru sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
    - Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je to možné, deti majú mať aktualizované pred použitím Humiry všetky očkovania.

Iné lieky a Humira

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie by ste nemali používať Humiru s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:
- anakinra
- abatacept.

Humira sa môže podávať spolu:
- s metotrexátom
- s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi, obsahujúcimi zlato)
- so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Humiry.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
- Humira sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Humiru počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Humiru ešte predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Humira môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

3. Ako používať Humiru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Humiru pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Humirou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Humira. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Humirou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Humiru 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg a viac	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa.	Ak máte nedostatočnú odpoveď na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

	Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	
Deti alebo dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (jedna 80 mg injekcia) a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Humirou. Humiru je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Humiry je uvedený v časti 7 „Podanie Humiry“.

Ak použijete viac Humiry, ako máte

Ak ste si náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

Ak zabudnete použiť Humiru

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Humiry čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Humiru

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Humiru, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Humiry.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehĺtaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)

- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očného viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu)
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst)
- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (ako ekzém)
- lámanie nechtov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám)
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina
- rakovina lymfatického systému
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev

- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene
- stukovatenie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída
- reaktivácia hepatitídy B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži
- zlyhanie pečene
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Humiru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednotlivé naplnené pero Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste pero prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.
Ďalšie zložky sú manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako Humira v naplnenom pere vyzerá a obsah balenia

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný roztok 80 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Humira v naplnenom pere je jednorazové sivo a bordovo sfarbené pero, ktoré obsahuje sklenenú injekčnú striekačku s Humirou. Má dve viečka – jedno je sivé a je označené „1“ a druhé je bordové a je označené „2“. Na každej strane pera je otvor, cez ktorý je možné vidieť roztok Humiry v injekčnej striekačke.

Humira naplnené pero je dostupné v baleniach obsahujúcich:
- 1 naplnené pero na použitie pacientom s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný)
- 3 naplnené perá na použitie pacientom so 4 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Humira sa dodáva ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

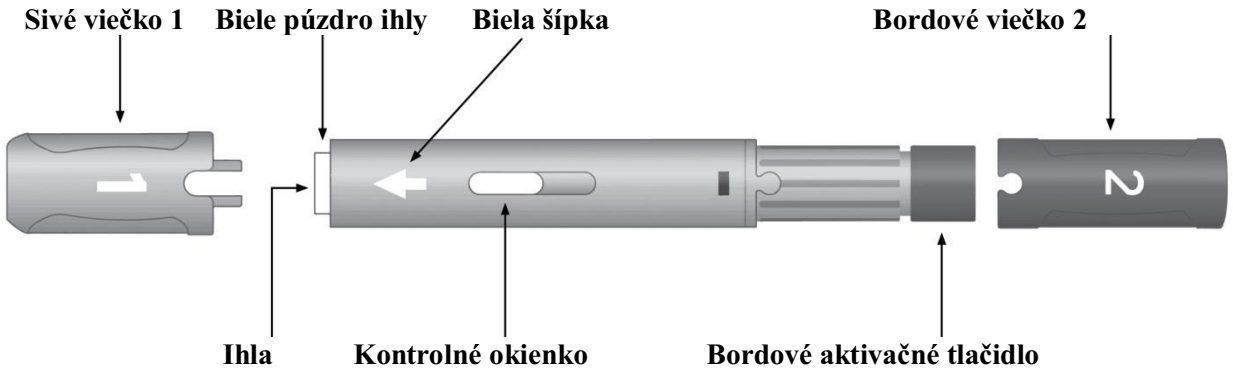
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

7. Podanie Humiry

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si sám podáte injekciu Humiry za použitia naplneného pera. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si sami podáte injekciu.
- Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
- Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.
- Každé naplnené pero použite len na jednu injekciu.

Humira naplnené pero

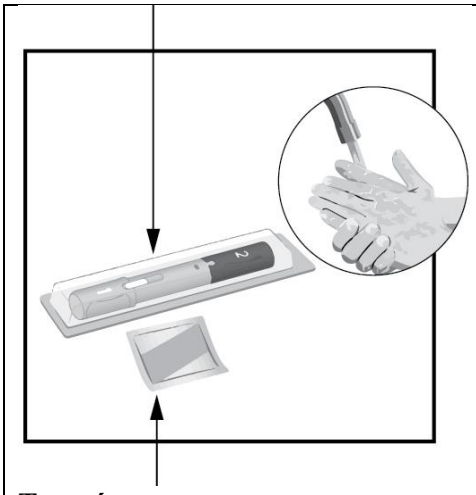


Nepoužívajte naplnené pero a kontaktujte svojho lekára, ak:

- je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice**;**
- uplynul dátum použiteľnosti (EXP);
- bol roztok zmrazený alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle;
- naplnené pero spadlo alebo je prasknuté.

Viečka odstráňte bezprostredne pred použitím. Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

KROK 1 Vyberte Humiru z chladničky. Pred použitím nechajte Humiru stáť 1**5 až 30 minút** pri izbovej teplote. • **Neodstráňte** sivé alebo bordové viečko, kým Humira nedosiahne izbovú teplotu • **Nezohrievajte** Humiru iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** ju v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode	
KROK 2 **Pero**	Skontrolujte dátum exspirácie (EXP). **Nepoužívajte** naplnené pero po uplynutí dátumu exspirácie (EXP).



Tampón

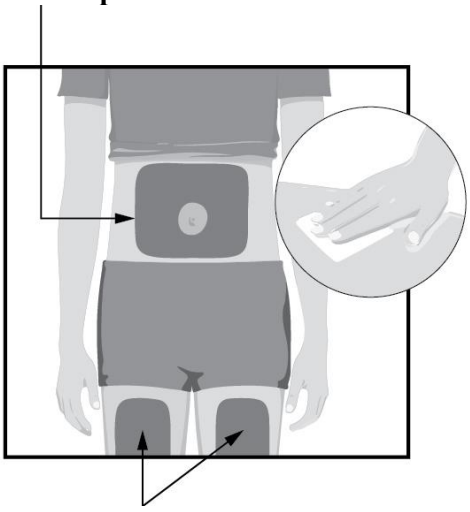
Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky

- Jedno naplnené pero a
- 1 alkoholom napustený tampón

Umyte a osušte si ruky.

KROK 3

Miesta vpichu



Miesta vpichu

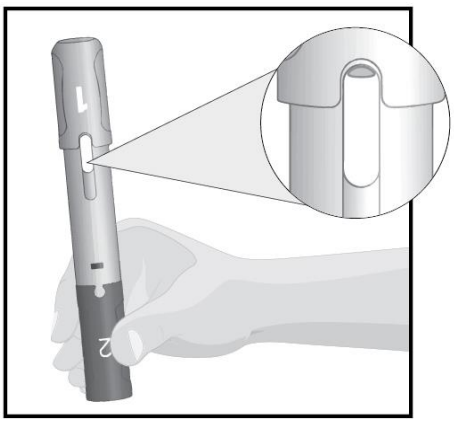
Vyberte miesto vpichu:

- Na prednej strane stehien alebo
- Vaše brucho najmenej 5 cm od pupka
- Najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie

Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.

- **Nepodávajte** injekciu cez odev
- **Nepodávajte** injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodraná, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy

KROK 4



Naplnené pero držte sivým viečkom 1 nahor.

Skontrolujte kontrolné okienko.

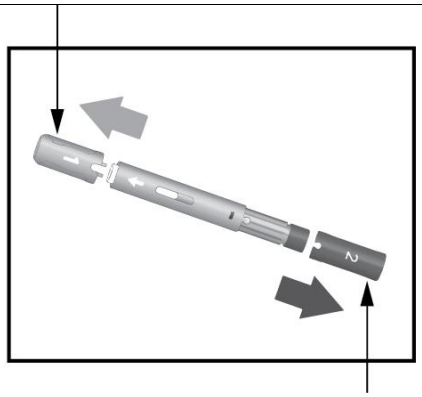
- Nevadí, ak vidíte 1 alebo viac bubliniek v kontrolnom okienku
- Uistite sa, že roztok je číry a bezfarebný
- **Nepoužite** naplnené pero, ak je roztok zakalený a sú v ňom častice
- **Nepoužite** naplnené pero, ak spadlo alebo je prasknuté

KROK 5

Viečko 1

Stiahnite sivé ochranné viečko 1. Viečko zahoďte. **Nenasuňte** ho naspäť.

- Overte si, či sa spolu s viečkom odstránil malý čierny kryt ihly zo striekačky
- Nevadí, ak vytieklo niekoľko kvapiek tekutiny z ihly



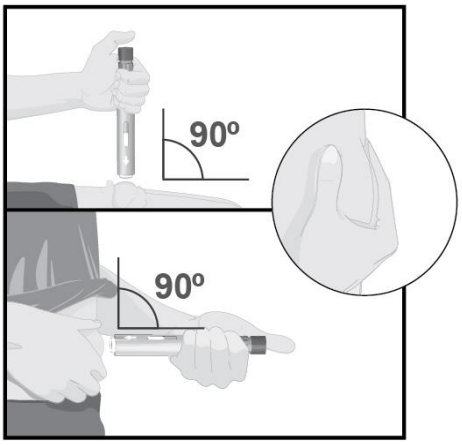
Viečko 2

Stiahnite bordové ochranné viečko 2. Viečko zahoďte. **Nenasuňte** ho naspäť.

Naplnené pero je teraz pripravené na použitie.

Otočte naplnené pero tak, aby biela šípka ukazovala na miesto vpichu.

KROK 6



Uchopte kožu v mieste podania injekcie druhou rukou tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto a pevne ju pridržte, až kým nebude podanie injekcie dokončené.

Nasmerujte bielu šípku smerom k miestu vpichu (stehno alebo brucho).

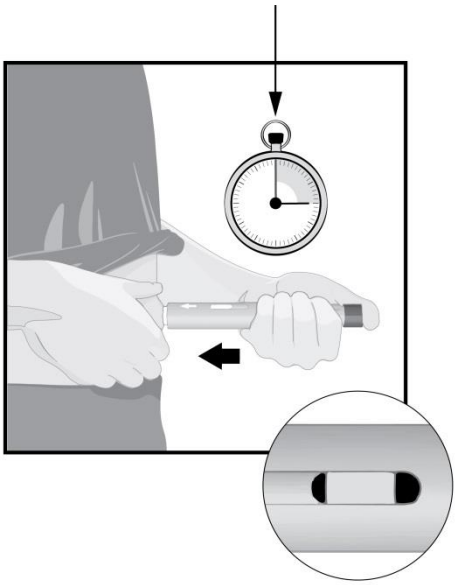
Pridržte biely koniec naplneného pera priamo proti miestu vpichu (**v 90-stupňovom uhle**).

Držte naplnené pero tak, aby ste videli kontrolné okienko.

Nestláčajte bordové aktivačné tlačidlo, kým nie ste pripravený na podanie injekcie.

KROK 7

15 sekúnd



Pred podaním injekcie pevne zatlačte naplnené pero proti miestu vpichu.
Držte pero stále pritlačené, aby ste zabránili zošmyknutiu naplneného pera z pokožky počas podania injekcie.

Stlačte bordové tlačidlo na vrchnej časti pera a pomaly počítajte do **15** sekúnd.

- Hlasné **„cvaknutie“** bude signalizovať začiatok podania injekcie
- **Pokračujte v tlačení** naplneného pera **pevne** proti miestu vpichu, kým nebude podanie injekcie dokončené.

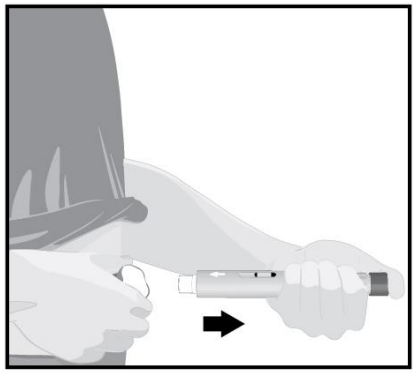
Injekcia je úplne podaná, keď sa žltý indikátor prestane pohybovať.

KROK 8

Po ukončení podania injekcie pomaly vytiahnite naplnené pero z kože. Biele puzdro ihly prekryje špičku ihly.

- Malé množstvo tekutiny v mieste podania injekcie je normálne

Ak v mieste vpichu spozorujete niekoľko kvapiek tekutiny, kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.



Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.

- **Nepretierajte**
- Ľahké krvácanie v mieste vpichu je normálne

KROK 9

Použité naplnené pero ihneď zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

- **Nerecyklujte** alebo nevyhadzujte naplnené pero do domového odpadu
- **Vždy uchovávajte naplnené pero** a špeciálnu nádobu mimo dohľadu a dosahu detí

Viečka, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza, blister a obal sa môžu dať do domového odpadu.