

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 20,0 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)
Číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Imraldi je indikovaný 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.

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

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

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Imraldi je v kombinácii s metotrexátom indikovaný 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-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs). Imraldi sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

Imraldi je indikovaný 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)

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

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Imraldi je indikovaný 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

Imraldi je indikovaný na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná.

RTG vyšetrenia preukázali, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje fyzickú funkciu.

Psoriáza

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Imraldi je indikovaný 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)

Imraldi je indikovaný 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 HS terapiu (pozri časti 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Imraldi je indikovaný 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

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

Ulcerózna kolitída

Imraldi je indikovaný 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

Imraldi je indikovaný 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 azatioprinu (AZA), alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Uveitída

Imraldi je indikovaný 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

Imraldi je indikovaný 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 liekom Imraldi má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Imraldi indikovaný. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby liekom Imraldi poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacienti, ktorí sú liečení liekom Imraldi, majú tiež dostať Informačnú kartu pre pacienta.

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

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

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

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

Počas liečby liekom Imraldi sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) 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 Imraldi 40 mg každý druhý týždeň, môže byť prospešné zvýšenie dávky 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.

Prerušenie liečby

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

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

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Odporúčaný dávkovací režim lieku Imraldi u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) je počiatočná dávka v 1. deň 160 mg (podávaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie za deň počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje 80 mg o dva týždne na 15. deň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). O dva týždne neskôr (29. deň) pokračovať

s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). V priebehu liečby liekom Imraldi môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby liekom Imraldi používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

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

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

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

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim lieku Imraldi u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný 40 mg v týždni 2. 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 týždni 2 (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 liekom Imraldi a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, Imraldi 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 Imraldi 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg lieku Imraldi 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.

Ulcerózna kolitída

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

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

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

Uveitída

Odporúčané dávkovanie lieku Imraldi u dospelých pacientov s uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Skúsenosti so začatím liečby samotným liekom Imraldi sú obmedzené. Liečbu liekom Imraldi 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 liekom Imraldi.

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

Zvláštne skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

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

Pediatrická populácia

Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Imraldi sú dostupné len ako 40 mg dávka. Preto nie je možné podať naplnenú injekčnú striekačku ani naplnené pero Imraldi pediatrickým pacientom, ktorí vyžadujú menej ako plnú 40 mg dávku. Ak je potrebná alternatívna dávka, majú sa použiť iné liekové formy poskytujúce takúto možnosť.

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

Tabuľka 1. Dávka Imraldi u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

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

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

Použitie adalimumabu sa netýka pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Artritída spojená s entezitídou

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

Tabuľka 2. Dávka Imraldi u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

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

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3. Dávka adalimumabu 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 liekom Imraldi, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

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

Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

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

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

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

U dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Imraldi 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávky na 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

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

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

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie lieku Imraldi 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).

Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 12 rokov pre túto indikáciu.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4. Dávka Imraldi 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 týždni 2 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 týždni 2	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2 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 týždni 2	40 mg každý druhý týždeň

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávky:

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

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

Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 5. Dávka Imraldi 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 liekom Imraldi 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 lieku Imraldi u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Imraldi môže byť dostupný v rôznych silách a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Použitie adalimumabu sa netýka detí pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 6. Dávka Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumabu u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

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

Spôsob podávania

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

Dostupné sú 40 mg naplnená injekčná striekačka a naplnené pero na podanie celej dávky 40 mg pacientom.

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

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

Infekcie

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

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

Pacienti, u ktorých sa počas liečby liekom Imraldi 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 lieku Imraldi sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia lieku Imraldi u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby.

Ťažké infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

Pred začatím liečby liekom Imraldi musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznú infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skriningové vyšetrenia (t.j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do Informačnej karty 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 liekom Imraldi 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 liekom Imraldi začať vhodná antituberkulózná preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulózne preventívnej liečby pred začatím podávania lieku Imraldi 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 antituberkulózne liečbe sa u pacientov, liečených adalimumabom, vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby liekom Imraldi 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 adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

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

Reaktivácia hepatitídy B

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

Neurologické príhody

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

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaníach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov 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 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

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

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

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby liekom Imraldi. 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 dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), alebo u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, by mali byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie v pravidelných intervaloch ešte pred začatím liečby a ďalej v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Imraldi 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 liekom Imraldi.

Očkovanie

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

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

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickom skúšaní s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Imraldi použiť s opatrnosťou. Imraldi je kontraindikovaný 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 liekom Imraldi prerušiť.

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

Sorbitol

Tento liek obsahuje 20 mg sorbitolu v naplnenej injekčnej striekačke/naplnenom pere. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť tento liek.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Adalimumab sa študoval u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených v monoterapii adalimumabom i a v kombinácii

s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

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

Kombinácia lieku Imraldi 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 lieku Imraldi.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1500 pacientiek 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) 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 TNF α ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku 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 adalimumab sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne predklinické údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov používajúcich adalimumab a 3 801 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 adalimumabom a 5,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

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

Pri použití adalimumabu boli tiež hlásené fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

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

Pediatrická populácia

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7 veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (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, sínusitídy, 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 herpes zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpes 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 systémovej infekcie <i>Mycobacterium avium</i>), 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)
	Menej časté	sarkoidóza ¹ , vaskulitída
	Zriedkavé	anafylaxia ¹

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny natria v krvi, hypokalcémia, 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 ochorenia (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm) ¹
Poruchy oka	Časté	poruchy videnia, zápal spojiviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	závraty
	Menej časté	strata sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	tachykardia
	Menej časté	infarkt 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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
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 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 , kutánná 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	erektálna 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 rozšírených 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 placebo v priebehu 4 až 6-mesačného obdobia liečby. Zvýšenie hmotnosti o 5 až 6 kg bolo pozorované aj v dlhodobých predĺžených štúdiách s priemerným vystavením 1 – 2 roky bez kontrolnej skupiny, najmä u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. Mechanizmus skrytý za týmto účinkom nie je jasný, ale môže sa spájať s protizápalovým účinkom adalimumabu

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitída

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

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

Infekcie

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

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

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

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

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

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

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

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

Poruchy funkcie pečene a žľových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal* – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

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

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

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

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

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

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

V kontrolovanom skúšaní s adalimumabom fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N = 93), 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 $\geq 3 \times$ ULN u 1,1 % (1/93) pacientov.

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

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

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

V RA 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 adalimumabu 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 adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

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

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

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

Primárnym koncovým ukazovateľom v 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 výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

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

Tabuľka 8
ACR 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	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 63	Placebo N = 110	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	-	NA	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumabu podávaných každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

**p < 0,01 adalimumab *versus* placebo

- Neaplikovateľné

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 adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR 70.

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

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

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

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

Odpoveď	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/ 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 adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

V predĺženej otvorenej RA štúdií V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe adalimumabom 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 adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a adalimumabom ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

Rádiografická odpoveď

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

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

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- Adalimumab/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 adalimumabom.

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny (*Joint Space Narrowing*, JSN)

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

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

	MTX N = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab N = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab /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 adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

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

V otvorenej predĺženej štúdiu RA V bola priemerná zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez 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 skúšaníach 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 adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (*Short Form Health Survey* – SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (*Physical Component Summary* - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* - FACIT).

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

V RA štúdii V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v týždni 52 a zostalo väčšie až do týždňa 104. 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú rozšírenú štúdiu, si počas 10 rokov liečby 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 adalimumabu v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. Sedemdesiatdeväť (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podával adalimumab 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti ($n = 215$; 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

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

Tabuľka 12
Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdii – štúdia I
redukcia prejavov a príznakov

Odpoveď	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
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 signifikantné v rozsahu $p < 0,001$, $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti liečení adalimumabom vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF 36 tak aj v dotazníku *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdii II u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Bezpečnosť a účinnosť adalimumab 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 adalimumab.

Štúdia nr-axSpA I

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

Tridsaťtri (18 %) pacientov bolo súbežne liečených chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, a 146 (79 %) pacientov s NSAIDs na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza, v ktorej dostávali pacienti adalimumab 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov. Výsledky v týždni 12 ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 13).

Tabuľka 13
Účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii nr-axSpA I

Dvojito zaslepená odpoveď v týždni 12	Placebo N = 94	Adalimumab 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 adalimumab

^f CRP test s vysokou citlivosťou (mg/l)

^g N = 73 placebo a N = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ N = 84 placebo a adalimumab

^j N = 82 placebo a N = 85 adalimumab

***, **, * štatisticky významné v rozsahu $p < 0,001$; $< 0,01$, resp. $< 0,05$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom.

V otvorenom predĺžení skúšania sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe adalimumabom 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 adalimumabom udržalo do 156. respektíve 104. týždňa.

Kvalita života a telesné funkcie

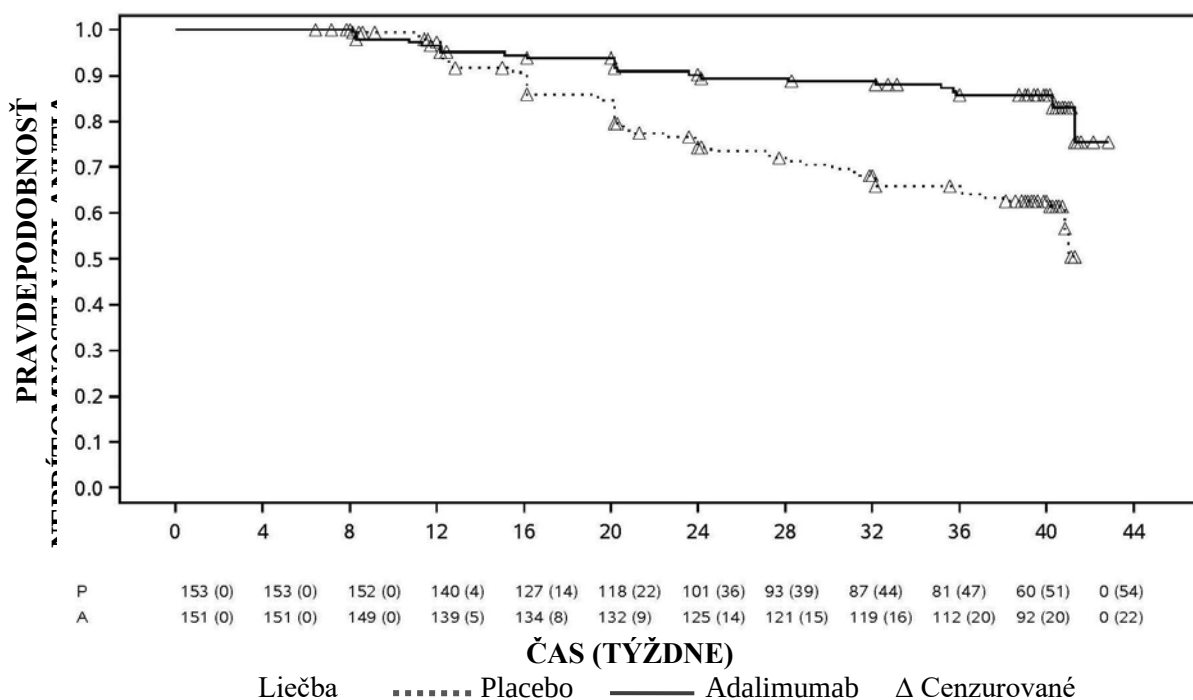
Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené pomocou dotazníkov HAQ-S a SF-36. Adalimumab preukázal štatisticky významne väčšie zlepšenie v celkovom skóre v HAQ-S a v skóre fyzickej zložky (*Physical Component Score*, PCS) v SF-36 od začiatku do 12. týždňa v porovnaní s placebom.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

Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týždeň 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 adalimumab 40 mg každý druhý týždeň (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 adalimumab 40 mg každý druhý týždeň počas najmenej 12 týždňov.

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

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do vzplanutia ochorenia v štúdiu nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)); a = adalimumab (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)).

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

Do týždňa 68 pacienti, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu adalimumab, 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 štúdie nr-axSpA II

Dvojito zaslepená odpoveď v týždni 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a 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 $\geq 1,3$, ale $< 2,1$ počas 2 po sebe idúcich návštev.

***, ** Štatisticky významné pri $p < 0,001$ resp. $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi adalimumab a placebom.

Psoriatická artritída

Adalimumab 40 mg, podávaný každý druhý týždeň, bol študovaný 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 adalimumabu každý druhý týždeň.

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

Tabuľka 15
ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou (percento pacientov)

Odpoveď	PsA štúdia I		PsA štúdia II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Týždeň 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Týždeň 24	15 %	57 %***	-	-
ACR 50				
Týždeň 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Týždeň 24	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
Týždeň 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Týždeň 24	1 %	23 %***	-	-

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

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

- Neaplikovateľné

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

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a nôh sa urobili na začiatku a v týždni 24 počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podával adalimumab alebo placebo a v týždni 48, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podával adalimumab. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným pre reumatoidnú artritídu).

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

Z pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po týždeň 48 ($n = 102$), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby. Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v týždni 24 u pacientov liečených adalimumabom štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s liečbou placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do týždňa 136.

Psoriáza

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

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

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

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

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v týždni 16 odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 16 a 17).

Tabuľka 16
Štúdia I so psoriázou (REVEAL) - účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisté/minimálne	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota

^b p < 0,001 adalimumab *verzus* placebo

Tabuľka 17
Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) - účinnosť v týždni 16

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

^a p < 0,001 adalimumab *verzus* placebo

^b p < 0,001 adalimumab *verzus* metotrexát

^c p < 0,01 adalimumab *verzus* placebo

^d p < 0,05 adalimumab *verzus* metotrexát

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

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

V otvorenej rozšírenej štúdiu 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 týždni 16 v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skóre SF-36 v porovnaní s placebom v štúdiu I boli tiež významné.

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

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

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

Tabuľka 18
Účinnosť v štúdiu IV so psoriázou v týždni 16, 26 a 52

Koncový ukazovateľ	16. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň Otvorená fáza liečby
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F 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 $p < 0,001$, adalimumab *versus* placebo

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

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdiu u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa (HS), ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú

odpoveď na aspoň 3-mesačnú skúšobnú systémovú antibiotickú terapiu. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

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

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

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

Klinická odpoveď

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

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdiu HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 19). U pacientov liečených adalimumabom sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

Tabuľka 19
Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II

	Štúdia HS I		Štúdia HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg raz týždenne	Placebo	Adalimumab 40 mg raz týždenne
Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % zníženie bolesti kože^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**

*p < 0,05, **p < 0,001 adalimumab *versus* placebo

^a U všetkých randomizovaných pacientov

^b U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť

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

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

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 20).

Tabuľka 20
Podiel pacientov^a, ktorí dosiahli HiSCR^b v 24. a 36. týždni po
zmene liečby adalimumabom raz týždenne v 12. týždni

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 70	Adalimumab 40 mg raz týždenne N = 70
24. týždeň	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. týždeň	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne

^b Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu adalimumabom, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1 %. Pri dlhšej liečbe adalimumabom 40 mg raz týždenne trvajúcej 96 týždňov sa neidentifikovali žiadne nové nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

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

Crohnova choroba

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

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

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

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdiu I a CD štúdiu II sú uvedené v tabuľke 21.

Tabuľka 21
Indukcia klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

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

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumabu *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

V CD štúdiu III malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 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
Pretrvávajúce klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň	Adalimumab 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 adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt

** $p < 0,02$ pre adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

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

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

Kvalita života

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

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania adalimumabu sa overila u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdiu UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v týždni 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 80 mg v týždni 2 alebo 80 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 40 mg v týždni 2. Po týždni 2 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 týždni 8.

V štúdiu UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg adalimumabu v týždni 0, 80 mg v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v týždni 8 a udržanie remisie v týždni 52.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v týždni 8 v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdií UC-I (18 % vs. 9 %, $p = 0,031$) a v štúdií UC-II (17 % vs. 9 %, $p = 0,019$). U 21 zo 41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdií UC-II podával adalimumab a ktorí dosiahli remisiu v týždni 8, bola dosiahnutá remisia aj v týždni 52.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v tabuľke 23.

Tabuľka 23
Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdií UC-II
(percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 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 adalimumabu v porovnaní s placebom

** $p < 0,001$ párové porovnanie hodnôt u adalimumabu v porovnaní s placebom.

^a Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v týždni 8, 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 štúdií 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 týždni 52 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 štúdií UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (IBDQ).

Uveitída

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

V štúdiu 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 štúdiu 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 viaczožkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (*Anterior Chamber*, AC), hodnotení zákalu sklovca (*Vitreous Haze*, VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (*Best Corrected Visual Acuity*, BCVA).

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

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 24). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

Tabuľka 24
Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

Analýza Liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (mesiace)	HR ^a	IS 95 % pre HR ^a	Hodnota <i>p</i> ^b
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdiu 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 štúdiu 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

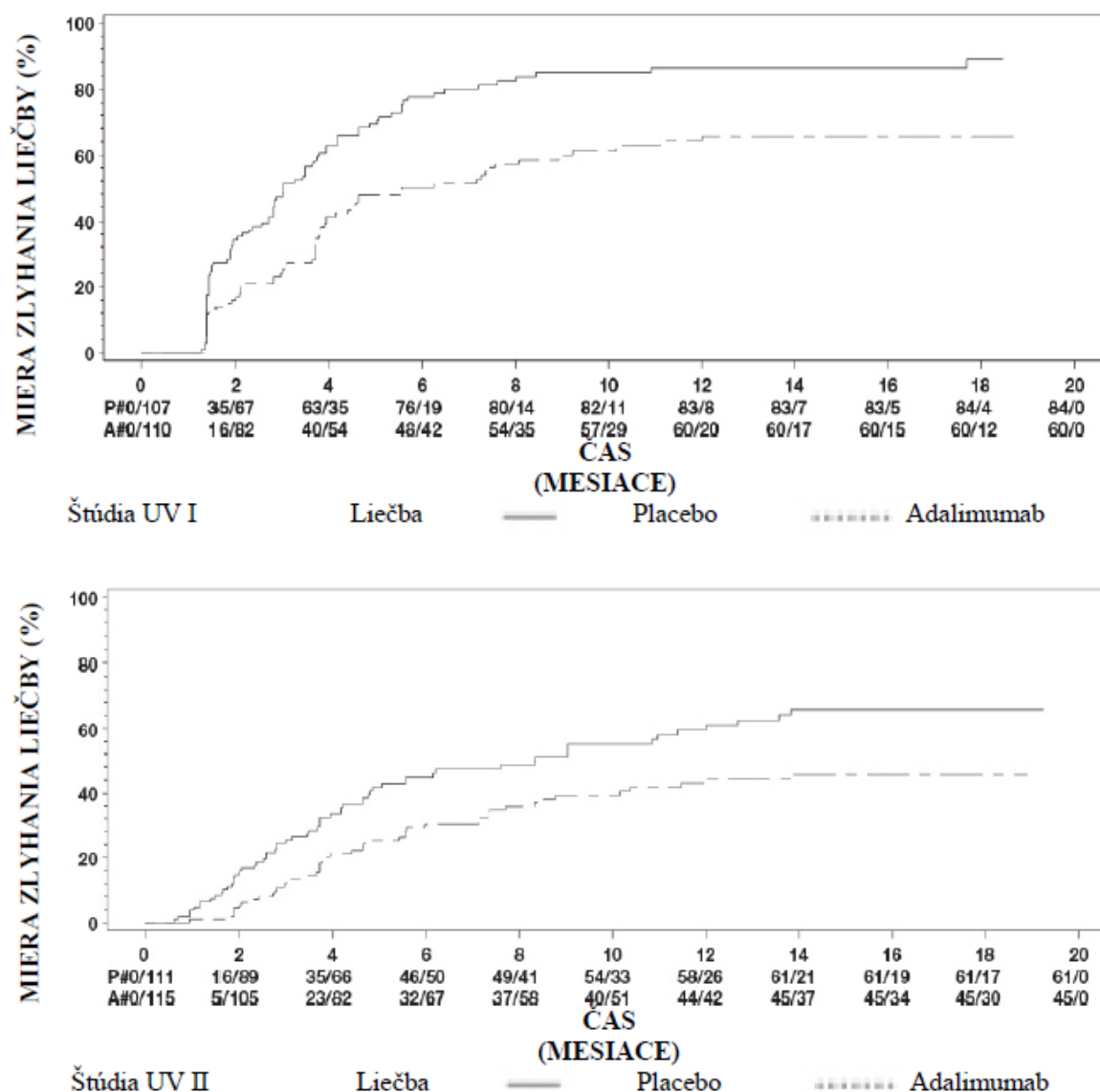
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

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

^b 2-stranná hodnota *P* z logaritmickeho testu poradi

^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# = Adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdií UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdií 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 $\leq 0,5+$, stupeň hodnotenia zákalu sklovca $\leq 0,5+$) so súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v týždni 78 buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie < 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 štúdiu, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

Imunogenicitá

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 – 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX neboli nikdy MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdiu. Pacienti ostávali na stálych dávkach nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) a/alebo prednizónu ($\leq 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/kg). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 25 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 25

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

Veková skupina	Počet pacientov na 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 *Paediatric* ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií *Paediatric* 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
Paed ACR 30 odpovede v JIA štúdi

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždeň				
Paed ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. 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 Paed 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 adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede *Paediatric* 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 adalimumab a MTX v porovnaní s adalimumabom samotným. Berúc do úvahy tieto údaje, adalimumab 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 adalimumabu bola hodnotená v otvorenej multicentrickej štúdiu u 32 detí (vo veku 2 - < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali 24 mg adalimumabu/m² 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 NSAIDs.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PaedACR 30 93,5 % 90,0 %, v tomto poradí. Pomer subjektov s Paed ACR 50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % 83,3 %/73,3 %/36,7 %, v tomto poradí. 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 adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m² BSA až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (*open-label* – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym 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 adalimumabom v porovnaní s -11,6 % (medián percentuálnej zmeny - 50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdiu. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych 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 adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami PGA $\geq$ 4 alebo postihnutím $>$ 20 % BSA alebo postihnutím $>$ 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo PASI $\geq$ 20 alebo $\geq$ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

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

Tabuľka 27
Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u detí v týždni 16

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň 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; adalimumab 0,8 mg/kg *verzus* MTX

^c P = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg *verzus* MTX

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, 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 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 dospelých pacientov

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania u dospelých pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospelých 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 dospelých populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých i pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní 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 (Paediatric 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 týždni 2 jedinci ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg, jedinci < 40 kg.

V týždni 4 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 štúdií bola klinická remisia v týždni 26, 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 *versus* nízka dávka

Tabuľka 30
Pediatrická CD štúdia
Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota p¹
Vysadenie kortikosteroidov	N = 33	N = 38	
Týždeň 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týždeň 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov	N = 60	N = 57	
Týždeň 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
Týždeň 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týždeň 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ porovnanie hodnoty p štandardná dávka *verzus* nízka dávka

² imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v týždni 26 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 týždňa 26 a 52 boli pozorované u oboch liečebných skupín.

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

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

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

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

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

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

Výsledky účinnosti

Spoločnými primárnymi ukazovateľmi skúšania boli klinická remisia podľa PMS (definovaná ako PMS ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 8. týždni a klinická remisia podľa FMS (Full Mayo Score, celkové Mayo skóre) (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 52. týždni u pacientov, ktorí v 8. týždni dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS. Miera klinickej remisie podľa PMS v 8. týždni u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich adalimumab je uvedená v tabuľke 31.

Tabuľka 31
Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Adalimumab^a maximálne 160 mg v týždni 0/ placebo v 1. týždni N = 30	Adalimumab^{b, c} maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni N = 47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
^c Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
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 adalimumab dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (tabuľka 32).

Tabuľka 32
Výsledky účinnosti v 52. týždni

	Adalimumab^a maximálne 40 mg každý druhý týždeň N = 31	Adalimumab^b maximálne 40 mg každý týždeň N = 31
Klinická remisia u respondérov podľa PMS v 8. týždni	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PMS v 8. týždni	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zahojenie sliznice u respondérov podľa PMS v 8. týždni	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remisia u pacientov v remisii podľa PMS v 8. týždni	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisia bez kortikosteroidov u respondérov podľa PMS v 8. týždni	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň ^c U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

Ďalšie sledované cieľové parametre účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI $\geq$ 20 bodov v porovnaní s počiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. A 52. týždni (tabuľka 33).

Tabuľka 33
Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Adalimumab^a maximálne 160 mg v týždni 0/ placebo v 1. týždni N = 30	Adalimumab^{b,c} maximálne 160 mg v týždni 0 a v 1. týždni N = 47
Klinická remisia podľa indexu PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. týždeň	
	Adalimumab^d maximálne 40 mg každý druhý týždeň N = 31	Adalimumab^e maximálne 40 mg každý týždeň N = 31
Klinická remisia u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^c Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň Poznámka č. 1: Obe dve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové parametre. Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

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

Kvalita života

V skupinách liečených adalimumabom bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v parametroch kvality života (vrátane IMPACT III) a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivít (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) v porovnaní s počiatočným stavom. V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s počiatočným stavom a u účastníkov s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní s počiatočným stavom.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

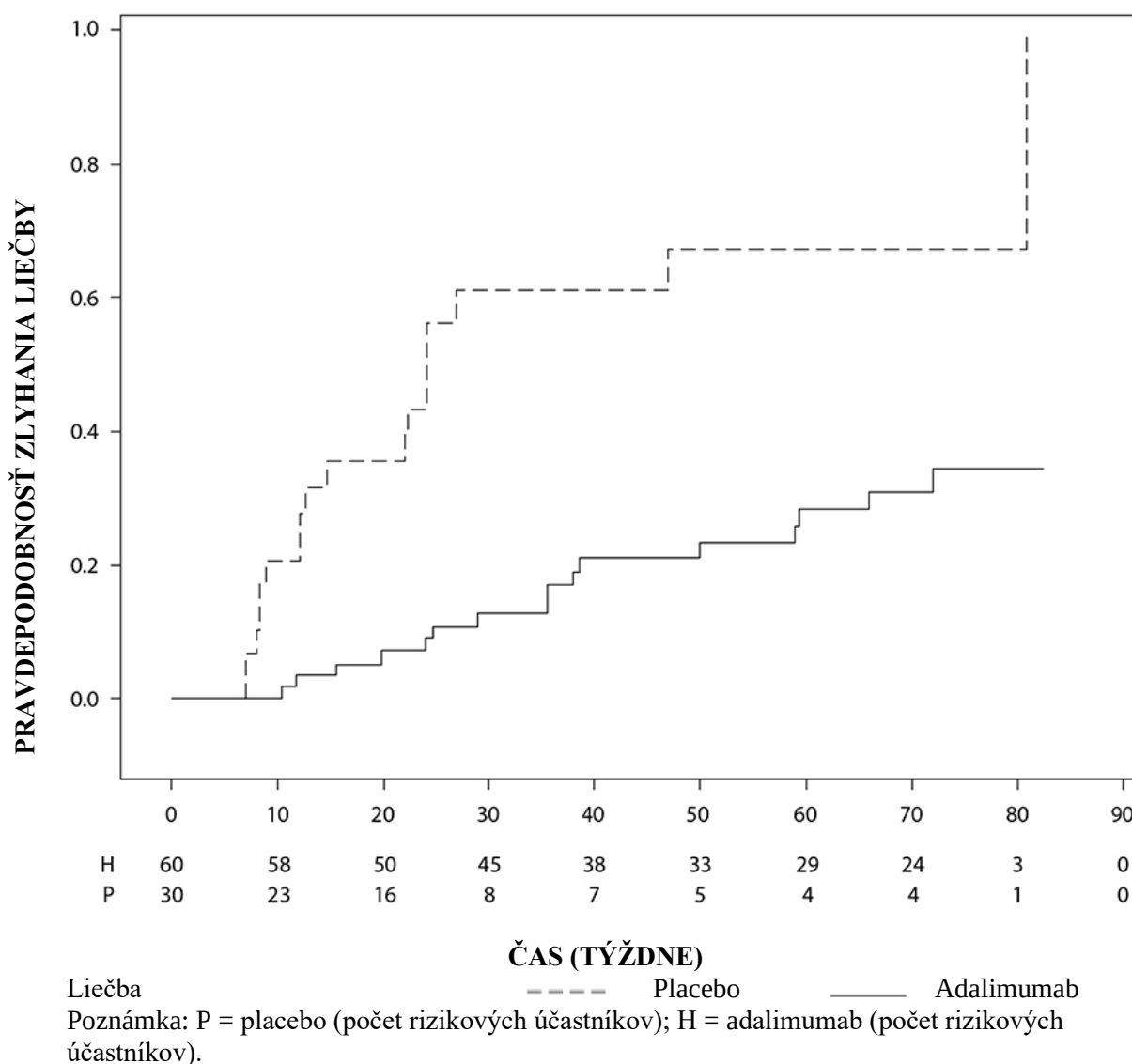
adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

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

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



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

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

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

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola 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 boli podávané dávky adalimumabu 24 mg/m², boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 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 týždni 68 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 (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia (± SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

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

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

ovplyvnená telesnou hmotnosťou, u dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou a nedostatočnou odpoveďou môže byť prospešné dávkovanie 40 mg každý týždeň, ktoré je odporúčané pre dospelých.

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

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

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

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg adalimumabu v týždni 2, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 µg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 µg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržiavacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

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

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

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 populácii

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou Ped ACR 50. Zrejma plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede Ped ACR, 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 zrejmu EC50 približne 4,5 µg/ml (95% IS 0,4-47,6 resp. 1,9-10,5).

Eliminácia

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebol študovaný 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 štúdií 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

citran sodný
monohydrát kyseliny citrónovej
histidín
monohydrát chloridu histidínu
sorbitol
polysorbát 20
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

42 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Imraldi sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 28 dní. Striekačka alebo pero sa musia chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 28-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,8 ml injekčného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly, gumeným piestom (chlórbutyl), piestnicou, bezpečnostným štítom a pätkou na prsty pre použitie pacientmi.

Balenie obsahujú:

- 1 naplnenú injekčnú striekačku s 1 alkoholom napusteným tampónom
- 2 naplnených injekčných striekačiek, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom
- 4 naplnených injekčných striekačiek, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom
- 6 naplnených injekčných striekačiek, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

0,8 ml injekčného roztoku v naplnenom pere na jednorazové použitie pre pacienta, ktoré obsahuje naplnenú injekčnú striekačku. Injekčná striekačka v pere je vyrobená zo skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly a gumeným piestom (chlórbutyl).

Balenie obsahujú:

- 1 naplnené pero s 2 alkoholom napustenými tampónmi
- 2 naplnené perá, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom
- 4 naplnené perá, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom
- 6 naplnených pier, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. august 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. apríl 2022

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

Imraldi 40 mg/0,8 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 20,0 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

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

Artritída spojená s entezitídou

Imraldi je indikovaný 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

Imraldi je indikovaný 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

Imraldi je indikovaný 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 HS terapiu (pozri časti 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Imraldi je indikovaný 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

Imraldi je indikovaný 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 liekom Imraldi má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Imraldi indikovaný. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby liekom Imraldi poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacienti, ktorí sú liečení liekom Imraldi, majú tiež dostať Informačnú kartu pre pacienta.

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

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

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

Tabuľka 1 Dávka Imraldi u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

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

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

Použitie adalimumabu sa netýka pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Artritída spojená s entezitídou

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

Tabuľka 2 Dávka Imraldi u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

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

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3 Dávka adalimumab 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 liekom Imraldi, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

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

Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

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

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania u dospelých pacientov s HS.

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

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

U dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Imraldi 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávky na 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

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

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

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie lieku Imraldi 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).

Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 12 rokov pre túto indikáciu.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4 Dávka Imraldi 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 týždni 2 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 týždni 2	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2 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 týždni 2	40 mg každý druhý týždeň

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávky:

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

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

Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 5. Dávka Imraldi 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 liekom Imraldi 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 lieku Imraldi u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Imraldi môže byť dostupný v rôznych silách a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 6. Dávka Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumabu u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

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

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

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

Spôsob podávania

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

Dostupné sú tiež 40 mg naplnené pero a 40 mg naplnená injekčná striekačka na podanie celej dávky 40 mg pacientom.

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

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

Infekcie

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

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

Pacienti, u ktorých sa počas liečby liekom Imraldi 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 lieku Imraldi sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia lieku Imraldi u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby.

Ťažké infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

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

Použitie antituberkulózne preventívnej liečby pred začatím podávania lieku Imraldi 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 antituberkulózne liečbe sa u pacientov, liečených adalimumabom, vyskytli prípady reaktívácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby liekom Imraldi 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 adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

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

Reaktivácia hepatitídy B

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

Neurologické príhody

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

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaníach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov 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 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

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

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

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby liekom Imraldi. 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 dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), alebo u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, by mali byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie v pravidelných intervaloch ešte pred začatím liečby a ďalej v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Imraldi 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 liekom Imraldi.

Očkovanie

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

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

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickom skúšaní s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Imraldi použiť s opatrnosťou. Imraldi je kontraindikovaný 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 liekom Imraldi prerušiť.

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

Sorbitol

Tento liek obsahuje 20 mg sorbitolu v injekčnej liekovke. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť tento liek.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Kombinácia lieku Imraldi 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 lieku Imraldi.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1500 pacientiek 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) 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 TNF α ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku 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 adalimumab sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne predklinické údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov používajúcich adalimumab a 3 801 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 adalimumabom a 5,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

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

Pri použití adalimumabu boli tiež hlásené fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

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

Pediatrická populácia

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7 veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (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, sínusitídy, 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 herpes zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpes 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 systémovej infekcie <i>Mycobacterium avium</i>), 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
	Časté	hypersenzitivita,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy imunitného systému*		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 ochorenia (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm) ¹
Poruchy oka	Časté	poruchy videnia, zápal spojiviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	závraty
	Menej časté	strata sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	tachykardia
	Menej časté	infarkt 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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
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 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 , kutánná 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	erektálna 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 rozšírených klinických skúšaní

¹⁾ vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitída

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

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

Infekcie

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

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

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

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

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

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

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

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

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotiátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto skúšaní sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3 441 pacientov liečených adalimumabom klinické prejavy poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žľových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal* – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí s reumatoidnou artritídou

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

V RA 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 adalimumabu 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 adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

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

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

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

Primárnym koncovým ukazovateľom v 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 výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

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

Tabuľka 8
ACR 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	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 63	Placebo N = 110	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	-	NA	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumabu podávaných každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

**p < 0,01 adalimumab *versus* placebo

- Neaplikovateľné

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 adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR 70.

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

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

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

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

Odpoveď	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/ 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 adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

V predĺženej otvorenej RA štúdií V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe adalimumabom 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 adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a adalimumabom ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

Rádiografická odpoveď

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

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

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- Adalimumab/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 adalimumabom.

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny (*Joint Space Narrowing*, JSN)

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

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

	MTX N = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab N = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab /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 adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

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

V otvorenej predĺženej štúdiu RA V bola priemerná zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez 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 adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (*Short Form Health Survey* – SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (*Physical Component Summary* - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* - FACIT).

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

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

Ložisková psoriáza u dospelých

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

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1 212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v týždni 33 udržali odpoveď $\geq$ PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo 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 adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v týždni 8 a/alebo 12 mali odpoveď $\geq$ PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“ (< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

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

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

Tabuľka 12
Štúdia I so psoriázou (REVEAL) - účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisté/minimálne	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota

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

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

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

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

^b $p < 0,001$ adalimumab *verzus* metotrexát

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

^d $p < 0,05$ adalimumab *verzus* metotrexát

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

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

V otvorenej rozšírenej štúdiu 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 týždni 16 v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skóre SF-36 v porovnaní s placebom v štúdiu I boli tiež významné.

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

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

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

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

Koncový ukazovateľ	16. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň Otvorená fáza liečby
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F 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 $p < 0,001$, adalimumab *versus* placebo

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

Hidradenitis suppurativa u dospelých

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

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

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

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

Klinická odpoveď

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

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

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

	Štúdia HS I		Štúdia HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg raz týždenne	Placebo	Adalimumab 40 mg raz týždenne
Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % zníženie bolesti kože^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**

*p < 0,05, **p < 0,001 adalimumab *verzus* placebo

^a U všetkých randomizovaných pacientov

^b U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť

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

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

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

Tabuľka 16
Podiel pacientov^a, ktorí dosiahli HiSCR^b v 24. a 36. týždni po zmene liečby adalimumabom raz týždenne v 12. týždni

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 70	Adalimumab 40 mg raz týždenne N = 70
24. týždeň	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. týždeň	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne

^b Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu adalimumabom, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1 %. Pri dlhšej liečbe adalimumabom 40 mg raz týždenne trvajúcej 96 týždňov sa neidentifikovali žiadne nové nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

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

Crohnova choroba u dospelých

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

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

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

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

Tabuľka 17
Indukcia klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

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

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumabu *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

V CD štúdiu III malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 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
Pretrvávajúce klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň	Adalimumab 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 adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt

** $p < 0,02$ pre adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

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

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

Kvalita života

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

Uveitída u dospelých pacientov

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

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

V štúdiu 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 viaczožkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (*Anterior Chamber*, AC), hodnotení zákalu sklovca (*Vitreous Haze*, VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (*Best Corrected Visual Acuity*, BCVA).

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

Klinická odpoveď

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

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

Analýza liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (mesiace)	HR ^a	IS 95 % pre HR ^a	Hodnota <i>p</i> ^b
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdiu 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 štúdiu 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

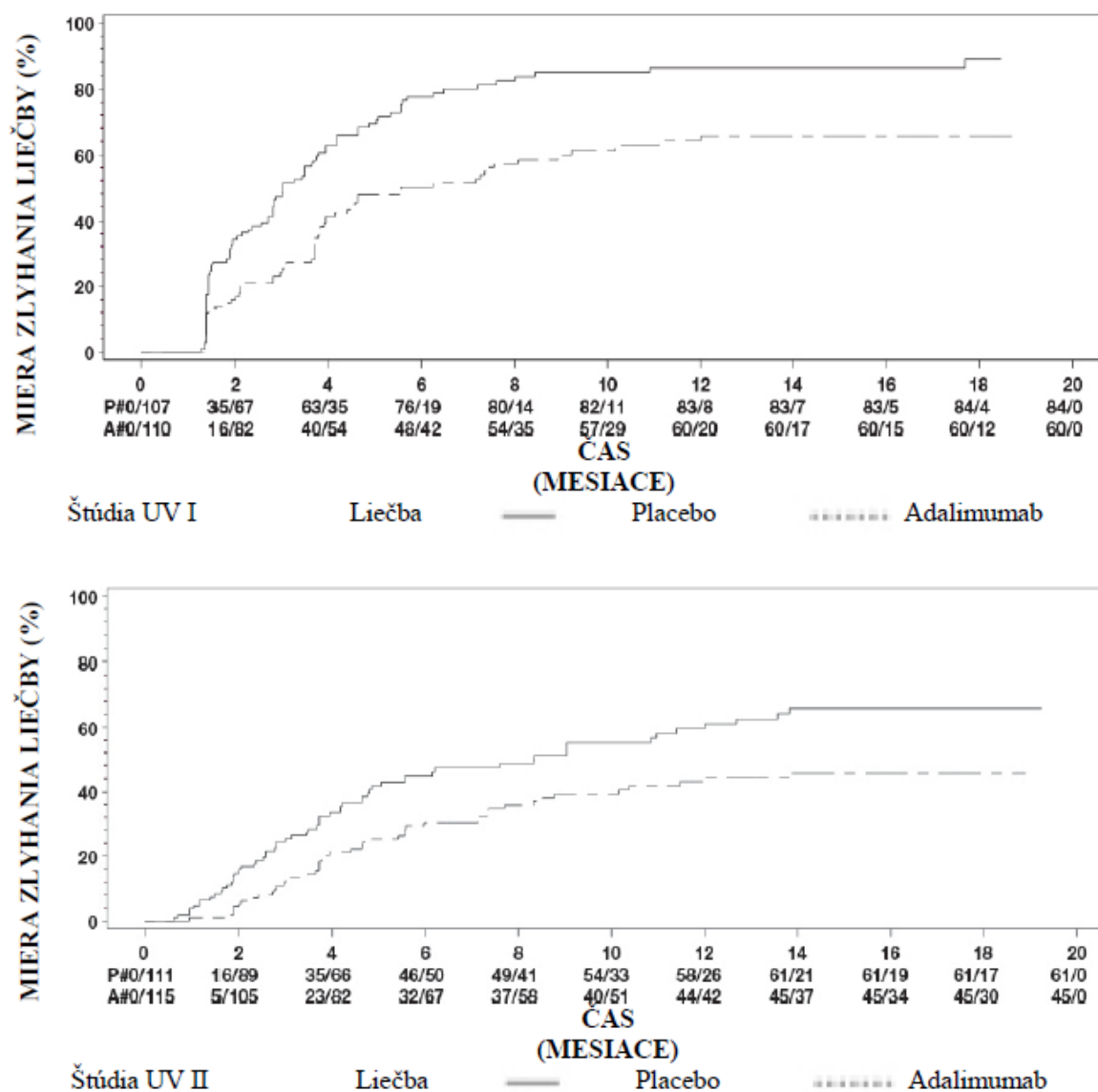
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

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

^b 2-stranná hodnota *P* z logaritmickeho testu poradi

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

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



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

V štúdií UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdií 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 $\leq 0,5+$, stupeň hodnotenia zákalu sklovca $\leq 0,5+$) so súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v týždni 78 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 štúdiu, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

Imunogenicitá

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

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

pJIA I

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

Tabuľka 20

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

Veková skupina	Počet pacientov na 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 *Paediatric* ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií *Paediatric* 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
Paed ACR 30 odpovede v JIA štúdiu

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždeň				
Paed ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. 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 Paed 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 adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede *Paediatric* 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 adalimumab a MTX v porovnaní s adalimumabom samotným. Berúc do úvahy tieto údaje, adalimumab 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 adalimumabu bola hodnotená v otvorenej multicentrickej štúdiu u 32 detí (vo veku 2 - < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali 24 mg adalimumabu/m² 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 NSAIDs.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PaedACR 30 93,5 % 90,0 %, v tomto poradí. Pomer subjektov s Paed ACR 50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % 83,3 %/73,3 %/36,7 %, v tomto poradí. 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 adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m² BSA až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (*open-label* – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym 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 adalimumabom v porovnaní s -11,6 % (medián percentuálnej zmeny - 50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdiu. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (*Tender Joint Count*, TJC), počet opuchnutých kĺbov (*Swollen Joint Count*, SJC), pediatriká odpoveď ACR 50 a pediatriká odpoveď ACR 70.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami PGA $\geq$ 4 alebo postihnutím $>$ 20 % BSA alebo postihnutím $>$ 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo PASI $\geq$ 20 alebo $\geq$ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

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

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

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň 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; adalimumab 0,8 mg/kg *verzus* MTX

^c P = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg *verzus* MTX

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, 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 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 dospelých pacientov

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania u dospelých pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospelých 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 dospelých populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých i pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní 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 Crohbovej choroby u detí (Paediatric 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 týždni 2 jedinci ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg, jedinci < 40 kg.

V týždni 4 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 štúdií bola klinická remisia v týždni 26, 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*
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 *versus* 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 p¹
Vysadenie kortikosteroidov	N = 33	N = 38	
Týždeň 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týždeň 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov	N = 60	N = 57	
Týždeň 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
Týždeň 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týždeň 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ porovnanie hodnoty p štandardná dávka *verzus* nízka dávka

² imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v týždni 26 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 týždňa 26 a 52 boli pozorované u oboch liečebných skupín.

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

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

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

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

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

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

Výsledky účinnosti

Spoločnými primárnymi ukazovateľmi skúšania boli klinická remisia podľa PMS (definovaná ako PMS ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 8. týždni a klinická remisia podľa FMS (Full Mayo Score, celkové Mayo skóre) (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 52. týždni u pacientov, ktorí v 8. týždni dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS. Miera klinickej remisie podľa PMS v 8. týždni u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich adalimumab je uvedená v tabuľke 26.

Tabuľka 26
Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Adalimumab^a maximálne 160 mg v týždni 0/ placebo v 1. týždni N = 30	Adalimumab^{b, c} maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni N = 47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
^c Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
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 adalimumab dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (tabuľka 27).

Tabuľka 27
Výsledky účinnosti v 52. týždni

	Adalimumab^a Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N = 31	Adalimumab^b Maximálne 40 mg každý týždeň N = 31
Klinická remisia u respondérov podľa PMS v 8. týždni	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PMS v 8. týždni	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zahojenie sliznice u respondérov podľa PMS v 8. týždni	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remisia u pacientov v remisii podľa PMS v 8. týždni	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisia bez kortikosteroidov u respondérov podľa PMS v 8. týždni	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň ^c U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

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

Tabuľka 28
Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Adalimumab^a maximálne 160 mg v týždni 0/ placebo v 1. týždni N = 30	Adalimumab^{b,c} maximálne 160 mg v týždni 0 a v 1. týždni N = 47
Klinická remisia podľa indexu PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. týždeň	
	Adalimumab^d maximálne 40 mg každý druhý týždeň N = 31	Adalimumab^e maximálne 40 mg každý týždeň N = 31
Klinická remisia u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^c Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové parametre. Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

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

Kvalita života

V skupinách liečených adalimumabom bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v parametroch kvality života (vrátane IMPACT III) a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivít (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) v porovnaní s počiatočným stavom. V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s počiatočným stavom a u účastníkov s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní s počiatočným stavom.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

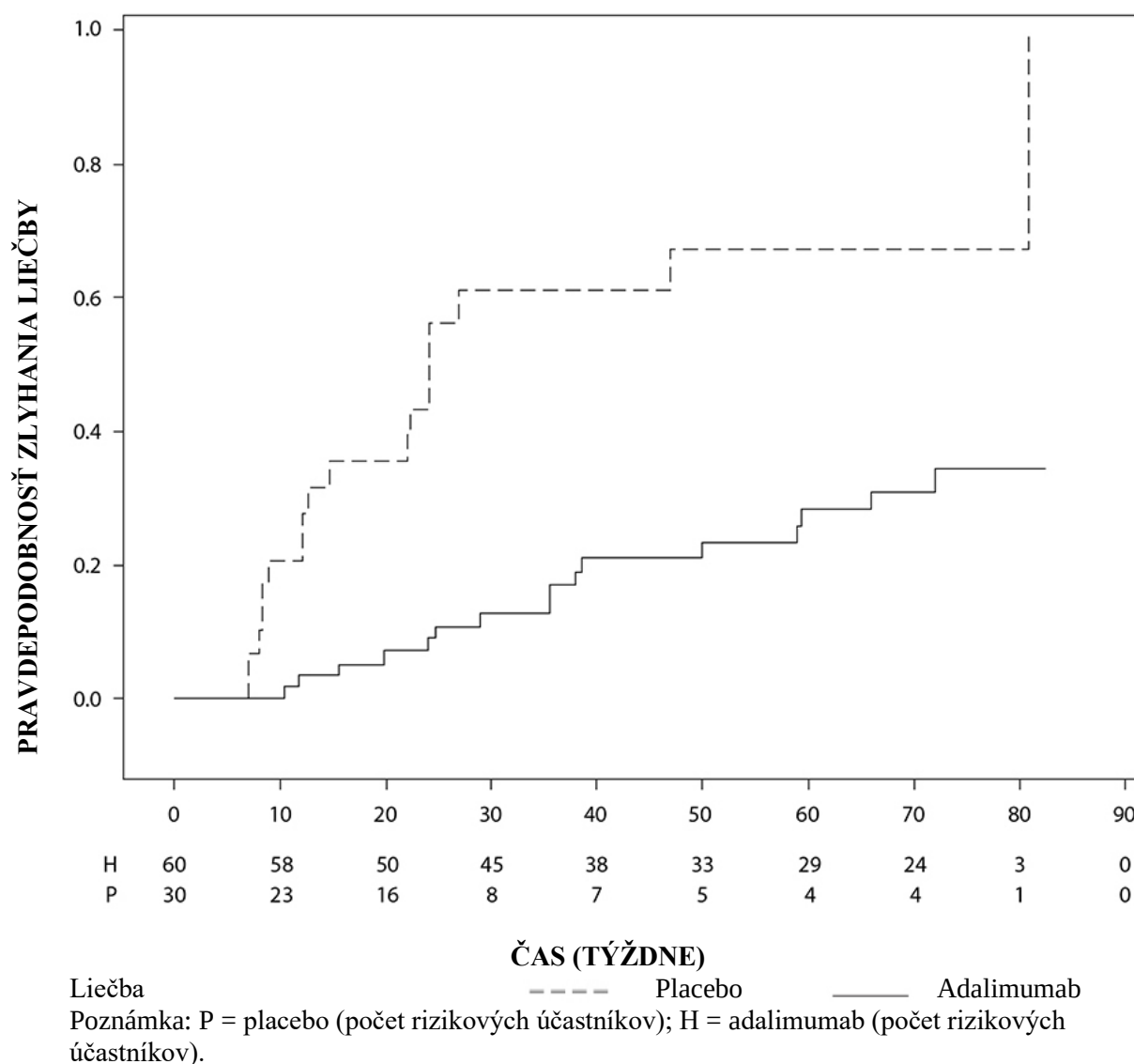
adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

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

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



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola najnižšia priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až 48) $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $10,9 \pm 5,2$ 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 boli podávané dávky adalimumabu 24 mg/m², boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $7,9 \pm 5,6$ 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 $8,8 \pm 6,6$ mg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $11,8 \pm 4,3$ µg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia ($\pm$ SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne $7,4 \pm 5,8$ 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 detských pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 mg alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V týždni 4 boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň) alebo nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie ($\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v týždni 4 boli $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

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

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentraciami a odpoveďou Ped ACR 50. Zrejma plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede Ped ACR, 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 koncentraciami 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 intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

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

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia 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 adalimumabu 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. U pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 12. do 36. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 8 do 10 µg/ml.

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

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

0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná ($\pm$ SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave $15,7 \pm 5,60$ μ g/ml.

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

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

Eliminácia

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebol študovaný 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 štúdiu 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

citran sodný
monohydrát kyseliny citrónovej
histidín
monohydrát chloridu histidínu
sorbitol
polysorbát 20
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Imraldi 40 mg injekčný roztok v jednorazovej injekčnej liekovke (sklo typu I) vybavenej gumenými zátkami, hliníkovými krúžkami a odklápajúcimi uzávermi.

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616LR Delft
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1216/009

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. august 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. apríl 2022

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

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek neobsahuje žiadne pomocné látky so známym účinkom.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)
Číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Imraldi je indikovaný 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.

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

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

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Imraldi je v kombinácii s metotrexátom indikovaný 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-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs). Imraldi sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

Imraldi je indikovaný 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)

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

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Imraldi je indikovaný 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

Imraldi je indikovaný na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná.

RTG vyšetrenia preukázali, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje fyzickú funkciu.

Psoriáza

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Imraldi je indikovaný 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)

Imraldi je indikovaný 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 HS terapiu (pozri časti 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Imraldi je indikovaný 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

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

Ulcerózna kolitída

Imraldi je indikovaný 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

Imraldi je indikovaný 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 azatioprinu (AZA), alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Uveitída

Imraldi je indikovaný 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

Imraldi je indikovaný 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 liekom Imraldi má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Imraldi indikovaný. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby liekom Imraldi poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacienti, ktorí sú liečení liekom Imraldi, majú tiež dostať Informačnú kartu pre pacienta.

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

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

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

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

Počas liečby liekom Imraldi sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) 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 Imraldi 40 mg každý druhý týždeň, môže byť prospešné zvýšenie dávky 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.

Prerušenie liečby

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

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

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Odporúčaný dávkovací režim lieku Imraldi u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) je počiatočná dávka v 1. deň 160 mg (podávaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie za deň počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje 80 mg o dva týždne na 15. deň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). O dva týždne neskôr (29. deň) pokračovať

s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). V priebehu liečby liekom Imraldi môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby liekom Imraldi používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

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

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

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

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim lieku Imraldi u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný 40 mg v týždni 2. 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 týždni 2 (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 liekom Imraldi a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, Imraldi 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 Imraldi 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg lieku Imraldi 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.

Ulcerózna kolitída

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

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

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

Uveitída

Odporúčané dávkovanie lieku Imraldi u dospelých pacientov s uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Skúsenosti so začatím liečby samotným liekom Imraldi sú obmedzené. Liečbu liekom Imraldi 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 liekom Imraldi.

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

Zvláštne skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

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

Pediatrická populácia

Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Imraldi sú dostupné len ako 40 mg dávka. Preto nie je možné podať naplnenú injekčnú striekačku ani naplnené pero Imraldi pediatrickým pacientom, ktorí vyžadujú menej ako plnú 40 mg dávku. Ak je potrebná alternatívna dávka, majú sa použiť iné liekové formy poskytujúce takúto možnosť.

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

Tabuľka 1. Dávka Imraldi u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

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

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

Použitie adalimumabu sa netýka pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Artritída spojená s entezitídou

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

Tabuľka 2. Dávka Imraldi u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

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

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3. Dávka adalimumab 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 liekom Imraldi, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

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

Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

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

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

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

U dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Imraldi 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávky na 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

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

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

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie lieku Imraldi 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).

Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 12 rokov pre túto indikáciu.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4. Dávka Imraldi 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 týždni 2 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 týždni 2	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2 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 týždni 2	40 mg každý druhý týždeň

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávky:

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

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

Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 5. Dávka Imraldi 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 liekom Imraldi 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 lieku Imraldi u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Imraldi môže byť dostupný v rôznych silách a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Použitie adalimumabu sa netýka detí pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 6. Dávka Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumabu u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

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

Spôsob podávania

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

Dostupné sú 40 mg naplnená injekčná striekačka a naplnené pero na podanie celej dávky 40 mg pacientom.

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

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

Infekcie

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

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

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

Ťažké infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

Pred začatím liečby liekom Imraldi 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 skriningové vyšetrenia (t.j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do Informačnej karty 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 liekom Imraldi 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 liekom Imraldi začať vhodná antituberkulózná preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulózne preventívnej liečby pred začatím podávania lieku Imraldi 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 antituberkulózne liečbe sa u pacientov, liečených adalimumabom, vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby liekom Imraldi 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 adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

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

Reaktivácia hepatitídy B

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

Neurologické príhody

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

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaníach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov 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 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

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

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

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby liekom Imraldi. 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 dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), alebo u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, by mali byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie v pravidelných intervaloch ešte pred začatím liečby a ďalej v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Imraldi 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 liekom Imraldi.

Očkovanie

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

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

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickom skúšaní s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Imraldi použiť s opatrnosťou. Imraldi je kontraindikovaný 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 liekom Imraldi prerušiť.

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Kombinácia lieku Imraldi 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 lieku Imraldi.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1500 pacientiek vystavených počas prvého trimestra, nepokazuje 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) 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 TNF α ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku 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 adalimumab sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne predklinické údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov používajúcich adalimumab a 3 801 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 adalimumabom a 5,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

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

Pri použití adalimumabu boli tiež hlásené fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

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

Pediatrická populácia

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7 veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (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, sínusitídy, 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 herpes zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpes 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 systémovej infekcie <i>Mycobacterium avium</i>), 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	pancytopenia
Poruchy imunitného systému*	Časté	hypersenzitivita, alergie (vrátane sezónnej alergie)
	Menej časté	sarkoidóza ¹ , vaskulitída
	Zriedkavé	anafylaxia ¹

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny natria 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 ochorenia (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm) ¹
Poruchy oka	Časté	poruchy videnia, zápal spojiviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	závraty
	Menej časté	strata sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	tachykardia
	Menej časté	infarkt 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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
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 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 , kutánná 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	erektálna 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 rozšírených klinických skúšaní

¹⁾ vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitída

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

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

Infekcie

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

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

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

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

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

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

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

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

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotiátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto skúšaní sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titry antinukleových protilátok, zistili pozitívne titry v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3 441 pacientov liečených adalimumabom klinické prejavy poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žľových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal* – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Adalimumab bol hodnotený vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3 000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov. Bolesť v mieste vpichu adalimumabu 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 adalimumabu 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 adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

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

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

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

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. Pacienti zaradení do štúdie buď práve dostávali adalimumab 40 mg/0,8 ml a hodnotili 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 adalimumabom 40 mg/0,8 ml. Pacienti boli randomizovaní tak, že dostali jednu dávku adalimumabu 40 mg/0,8 ml alebo adalimumabu 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 výsledkov röntgenu). 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 adalimumabom, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8
ACR 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	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 63	Placebo N = 110	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	-	NA	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumabu podávaných každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

^{**}p < 0,01 adalimumab *versus* placebo

- Neaplikovateľné

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

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

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

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

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

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

Odpoveď	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/ 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 adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

V predĺženej otvorenej RA štúdií V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe adalimumabom 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 adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a adalimumabom ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

Rádiografická odpoveď

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

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo

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

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

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % interval 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 adalimumabom.

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny (*Joint Space Narrowing*, JSN)

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

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

	MTX N = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab N = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab /MTX N = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpov o 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 adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

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

V otvorenej predĺženej štúdiu RA V bola priemerná zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu

adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez 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 skúšaníach indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (*Health Assessment Questionnaire* - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdií III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdií III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (*Short Form Health Survey* – SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (*Physical Component Summary* - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* - FACIT).

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

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

Bolesť v mieste vpichu

V združených skrížených štúdiách RA VI a VII bol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel bolesti v mieste vpichu bezprostredne po podaní dávky medzi adalimumabom 40 mg/0,8 ml a adalimumabom 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 zníženia 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 adalimumabu v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. Sedemdesiatdeväť (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podával adalimumab 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 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 štúdií I s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v týždni 2 a pretrvávala počas 24 týždňov (tabuľka 12).

Tabuľka 12
Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdií – štúdia I
redukcia prejavov a príznakov

Odpoveď	Placebo N = 107	Adalimumab 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 významné v rozsahu $p < 0,001$, $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti liečení adalimumabom vykazovali významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF 36 tak aj v dotazníku *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky významné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdií II u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Bezpečnosť a účinnosť adalimumab 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 adalimumab.

Štúdia nr-axSpA I

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

Tridsaťtri (18 %) pacientov bolo súbežne liečených chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, a 146 (79 %) pacientov s NSAIDs na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza, v ktorej dostávali pacienti adalimumab 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov.

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

Tabuľka 13
Účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii nr-axSpA I

Dvojito zaslepená odpoveď v týždni 12	Placebo N = 94	Adalimumab 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 adalimumab

^f CRP test s vysokou citlivosťou (mg/l)

^g N = 73 placebo a N = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ N = 84 placebo a adalimumab

^j N = 82 placebo a N = 85 adalimumab

***, **, * štatisticky významné v rozsahu $p < 0,001$; $< 0,01$, resp. $< 0,05$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom.

V otvorenom predĺžení skúšania sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe adalimumabom 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 adalimumabom udržalo do 156. respektíve 104. týždňa.

Kvalita života a telesné funkcie

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

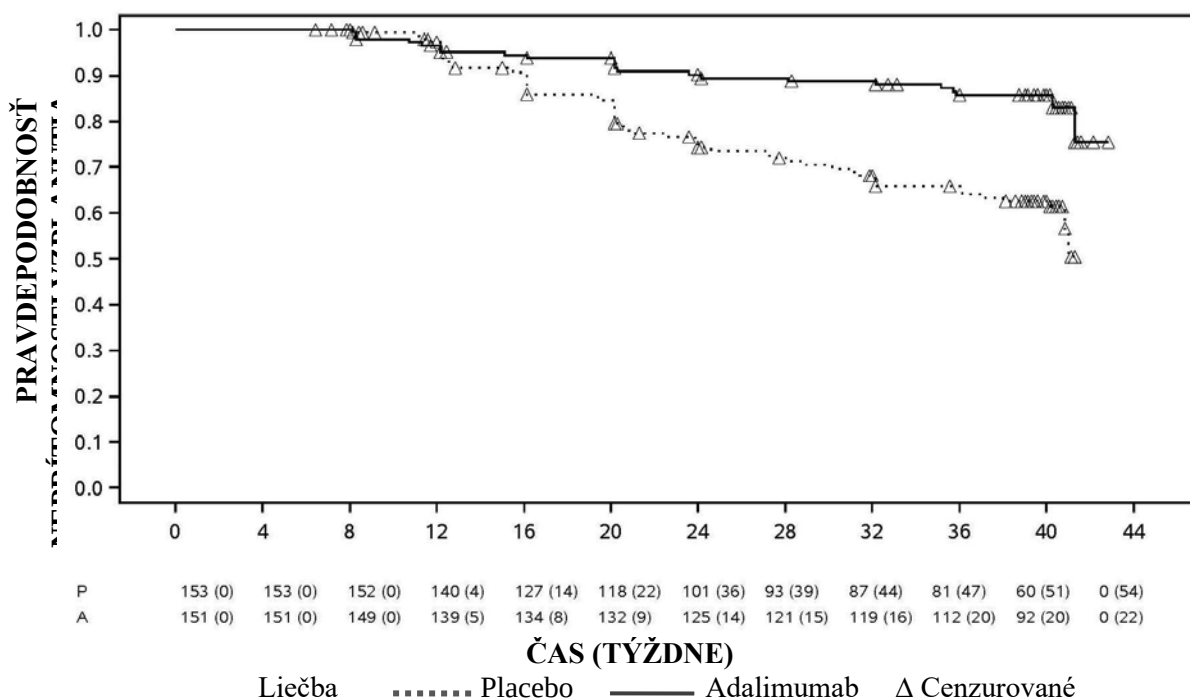
Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týždeň 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 adalimumab 40 mg každý druhý týždeň (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 adalimumab 40 mg každý druhý týždeň počas najmenej 12 týždňov.

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

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do vzplanutia ochorenia v štúdiu nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)); a = adalimumab (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)).

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

Do týždňa 68 pacienti, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu adalimumab, 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 štúdie nr-axSpA II

Dvojito zaslepená odpoveď v týždni 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a 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 $\geq 1,3$, ale $< 2,1$ počas 2 po sebe idúcich návštev.

***, ** Štatisticky významné pri $p < 0,001$ resp. $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi adalimumab a placebom.

Psoriatická artritída

Adalimumab 40 mg, podávaný každý druhý týždeň, bol študovaný 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 adalimumabu každý druhý týždeň.

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

Tabuľka 15
ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou (percento pacientov)

Odpoveď	PsA štúdia I		PsA štúdia II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Týždeň 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Týždeň 24	15 %	57 %***	-	-
ACR 50				
Týždeň 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Týždeň 24	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
Týždeň 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Týždeň 24	1 %	23 %***	-	-

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

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

- Neaplikovateľné

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

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a nôh sa urobili na začiatku a v týždni 24 počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podával adalimumab alebo placebo a v týždni 48, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podával adalimumab. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným pre reumatoidnú artritídu).

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

Z pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po týždeň 48 ($n = 102$), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby. Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v týždni 24 u pacientov liečených adalimumabom štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s liečbou placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do týždňa 136.

Psoriáza

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

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

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

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

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v týždni 16 odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 16 a 17).

Tabuľka 16
Štúdia I so psoriázou (REVEAL) - účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisté/minimálne	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota

^b p < 0,001 adalimumab *verzus* placebo

Tabuľka 17
Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) - účinnosť v týždni 16

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

^a p < 0,001 adalimumab *verzus* placebo

^b p < 0,001 adalimumab *verzus* metotrexát

^c p < 0,01 adalimumab *verzus* placebo

^d p < 0,05 adalimumab *verzus* metotrexát

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

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

V otvorenej rozšírenej štúdiu 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 týždni 16 v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skóre SF-36 v porovnaní s placebom v štúdiu I boli tiež významné.

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

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

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

Tabuľka 18
Účinnosť v štúdiu IV so psoriázou v týždni 16, 26 a 52

Koncový ukazovateľ	16. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň Otvorená fáza liečby
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F 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 $p < 0,001$, adalimumab *versus* placebo

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

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdiu u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa (HS), ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú

odpoveď na aspoň 3-mesačnú skúšobnú systémovú antibiotickú terapiu. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

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

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

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

Klinická odpoveď

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

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdiu HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 19). U pacientov liečených adalimumabom sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

Tabuľka 19
Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II

	Štúdia HS I		Štúdia HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg raz týždenne	Placebo	Adalimumab 40 mg raz týždenne
Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % zníženie bolesti kože^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**

*p < 0,05, **p < 0,001 adalimumab *versus* placebo

^a U všetkých randomizovaných pacientov

^b U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť

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

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

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 20).

Tabuľka 20
Podiel pacientov^a, ktorí dosiahli HiSCR^b v 24. a 36. týždni po
zmene liečby adalimumabom raz týždenne v 12. týždni

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 70	Adalimumab 40 mg raz týždenne N = 70
24. týždeň	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. týždeň	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne

^b Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu adalimumabom, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1 %. Pri dlhšej liečbe adalimumabom 40 mg raz týždenne trvajúcej 96 týždňov sa neidentifikovali žiadne nové nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

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

Crohnova choroba

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

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

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

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdiu I a CD štúdiu II sú uvedené v tabuľke 21.

Tabuľka 21
Indukcia klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

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

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumabu *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

V CD štúdiu III malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 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
Pretrvávajúce klinickej remisie a odpovede
(percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň	Adalimumab 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 adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt

** $p < 0,02$ pre adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

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

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

Kvalita života

V CD štúdiu I a CD štúdiu II sa v týždni 4 dosiahlo štatisticky významné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalové ochorenie čreva (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v týždňoch 26 a 56 sa pozorovalo v CD štúdiu III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania adalimumabu sa overila u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdiu UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v týždni 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 80 mg v týždni 2 alebo 80 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 40 mg v týždni 2. Po týždni 2 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 týždni 8.

V štúdiu UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg adalimumabu v týždni 0, 80 mg v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v týždni 8 a udržanie remisie v týždni 52.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v týždni 8 v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdií UC-I (18 % vs. 9 %, $p = 0,031$) a v štúdií UC-II (17 % vs. 9 %, $p = 0,019$). U 21 zo 41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdií UC-II podával adalimumab a ktorí dosiahli remisiu v týždni 8, bola dosiahnutá remisia aj v týždni 52.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v tabuľke 23.

Tabuľka 23
Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdií UC-II
(percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 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 adalimumabu v porovnaní s placebom

** $p < 0,001$ párové porovnanie hodnôt u adalimumabu v porovnaní s placebom.

^a Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v týždni 8, 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 štúdií 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 týždni 52 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 štúdií UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (IBDQ).

Uveitída

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

V štúdiu 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 štúdiu 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 viaczožkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (*Anterior Chamber*, AC), hodnotení zákalu sklovca (*Vitreous Haze*, VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (*Best Corrected Visual Acuity*, BCVA).

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

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 24). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

Tabuľka 24
Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

Analýza Liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (mesiace)	HR ^a	IS 95 % pre HR ^a	Hodnota <i>p</i> ^b
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdiu 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 štúdiu 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

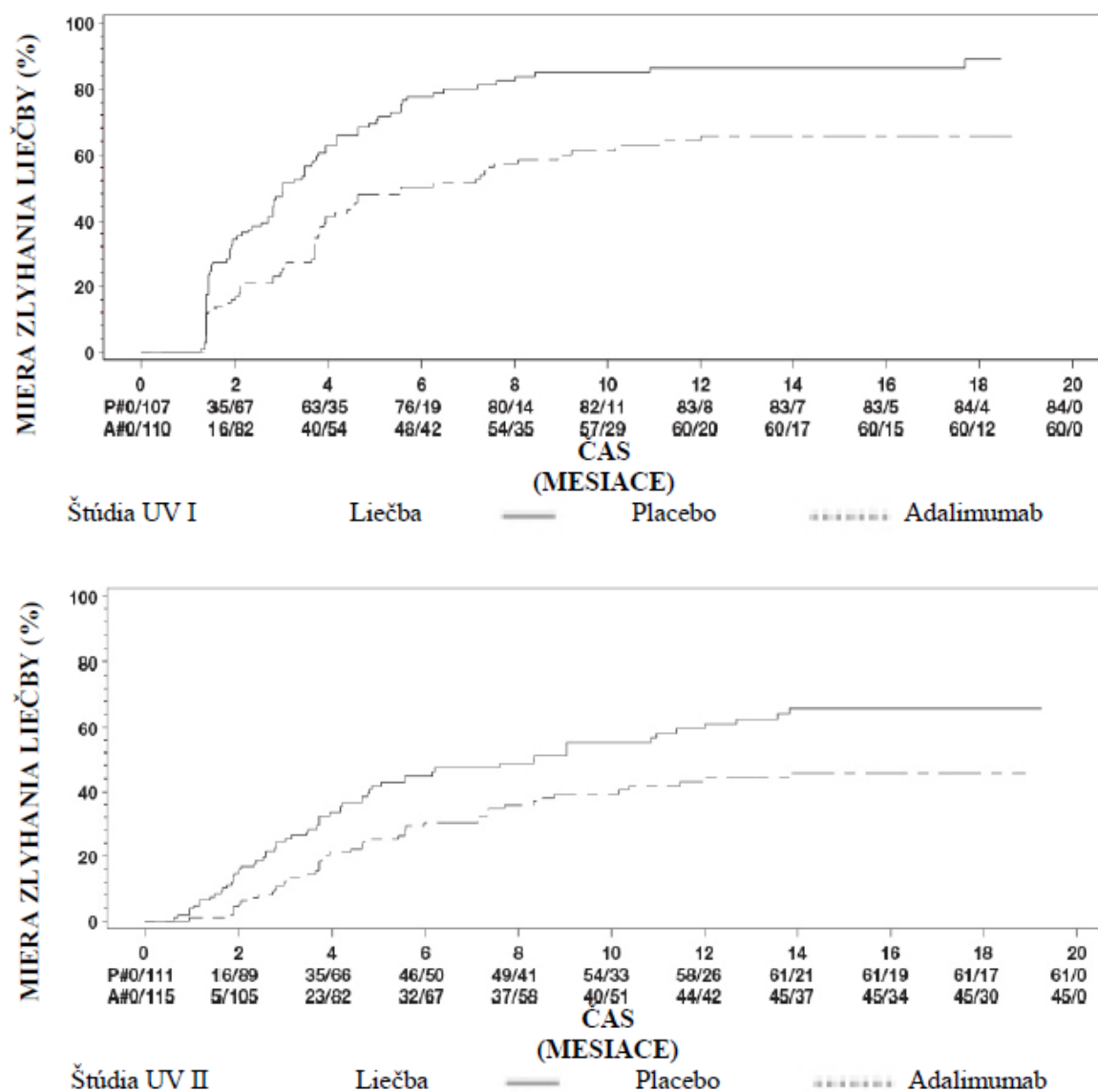
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

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

^b 2-stranná hodnota *P* z logaritmickeho testu poradi

^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# = Adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdiu UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdiu 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 $\leq 0,5+$, stupeň hodnotenia zákalu sklovca $\leq 0,5+$) so súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v týždni 78 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 štúdiu, 18 %

prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

Imunogenicitá

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v 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 ($\leq 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/kg). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 25 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 25

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

Veková skupina	Počet pacientov na 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 *Paediatric* ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií *Paediatric* 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
Paed ACR 30 odpovede v JIA štúdi

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždeň				
Paed ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. 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 Paed 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 adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede *Paediatric* 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 adalimumab a MTX v porovnaní s adalimumabom samotným. Berúc do úvahy tieto údaje, adalimumab 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 adalimumabu bola hodnotená v otvorenej multicentrickej štúdiu u 32 detí (vo veku 2 - < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali 24 mg adalimumabu/m² 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 NSAIDs.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PaedACR 30 93,5 % 90,0 %, v tomto poradí. Pomer subjektov s Paed ACR 50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % 83,3 %/73,3 %/36,7 %, v tomto poradí. 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 adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m² BSA až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (*open-label* – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym 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 adalimumabom v porovnaní s -11,6 % (medián percentuálnej zmeny - 50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdiu. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych 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 adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami PGA $\geq$ 4 alebo postihnutím > 20 % BSA alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo PASI $\geq$ 20 alebo $\geq$ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

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

Tabuľka 27
Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u detí v týždni 16

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň 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; adalimumab 0,8 mg/kg *verzus* MTX

^c P = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg *verzus* MTX

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, 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 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 dospelých pacientov

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania u dospelých pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospelých 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 dospelých populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých i pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní 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 (Paediatric 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 týždni 2 jedinci ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg, jedinci < 40 kg.

V týždni 4 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 štúdií bola klinická remisia v týždni 26, 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 p¹
Vysadenie kortikosteroidov	N = 33	N = 38	
Týždeň 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týždeň 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov	N = 60	N = 57	
Týždeň 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
Týždeň 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týždeň 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ porovnanie hodnoty p štandardná dávka *verzus* nízka dávka

² imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v týždni 26 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 týždňa 26 a 52 boli pozorované u oboch liečebných skupín.

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

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

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

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

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

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

Výsledky účinnosti

Spoločnými primárnymi ukazovateľmi skúšania boli klinická remisia podľa PMS (definovaná ako $PMS \leq 2$ a žiadne individuálne podskóre > 1) v 8. týždni a klinická remisia podľa FMS (Full Mayo Score, celkové Mayo skóre) (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 52. týždni u pacientov, ktorí v 8. týždni dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS. Miera klinickej remisie podľa PMS v 8. týždni u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich adalimumab je uvedená v tabuľke 31.

Tabuľka 31
Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Adalimumab^a maximálne 160 mg v týždni 0/ placebo v 1. týždni N = 30	Adalimumab^{b, c} maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni N = 47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
^c Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
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 adalimumab dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (tabuľka 32).

Tabuľka 32
Výsledky účinnosti v 52. týždni

	Adalimumab^a maximálne 40 mg každý druhý týždeň N = 31	Adalimumab^b maximálne 40 mg každý týždeň N = 31
Klinická remisia u respondérov podľa PMS v 8. týždni	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PMS v 8. týždni	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zahojenie sliznice u respondérov podľa PMS v 8. týždni	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remisia u pacientov v remisii podľa PMS v 8. týždni	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisia bez kortikosteroidov u respondérov podľa PMS v 8. týždni	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň ^c U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

Ďalšie sledované cieľové parametre účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI $\geq$ 20 bodov v porovnaní s počiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. A 52. týždni (tabuľka 33).

Tabuľka 33
Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Adalimumab^a maximálne 160 mg v týždni 0/ placebo v 1. týždni N = 30	Adalimumab^{b,c} maximálne 160 mg v týždni 0 a v 1. týždni N = 47
Klinická remisia podľa indexu PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. týždeň	
	Adalimumab^d maximálne 40 mg každý druhý týždeň N = 31	Adalimumab^e maximálne 40 mg každý týždeň N = 31
Klinická remisia u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^c Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové parametre. Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

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

Kvalita života

V skupinách liečených adalimumabom bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v parametroch kvality života (vrátane IMPACT III) a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivít (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) v porovnaní s počiatočným stavom. V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s počiatočným stavom a u účastníkov s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní s počiatočným stavom.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

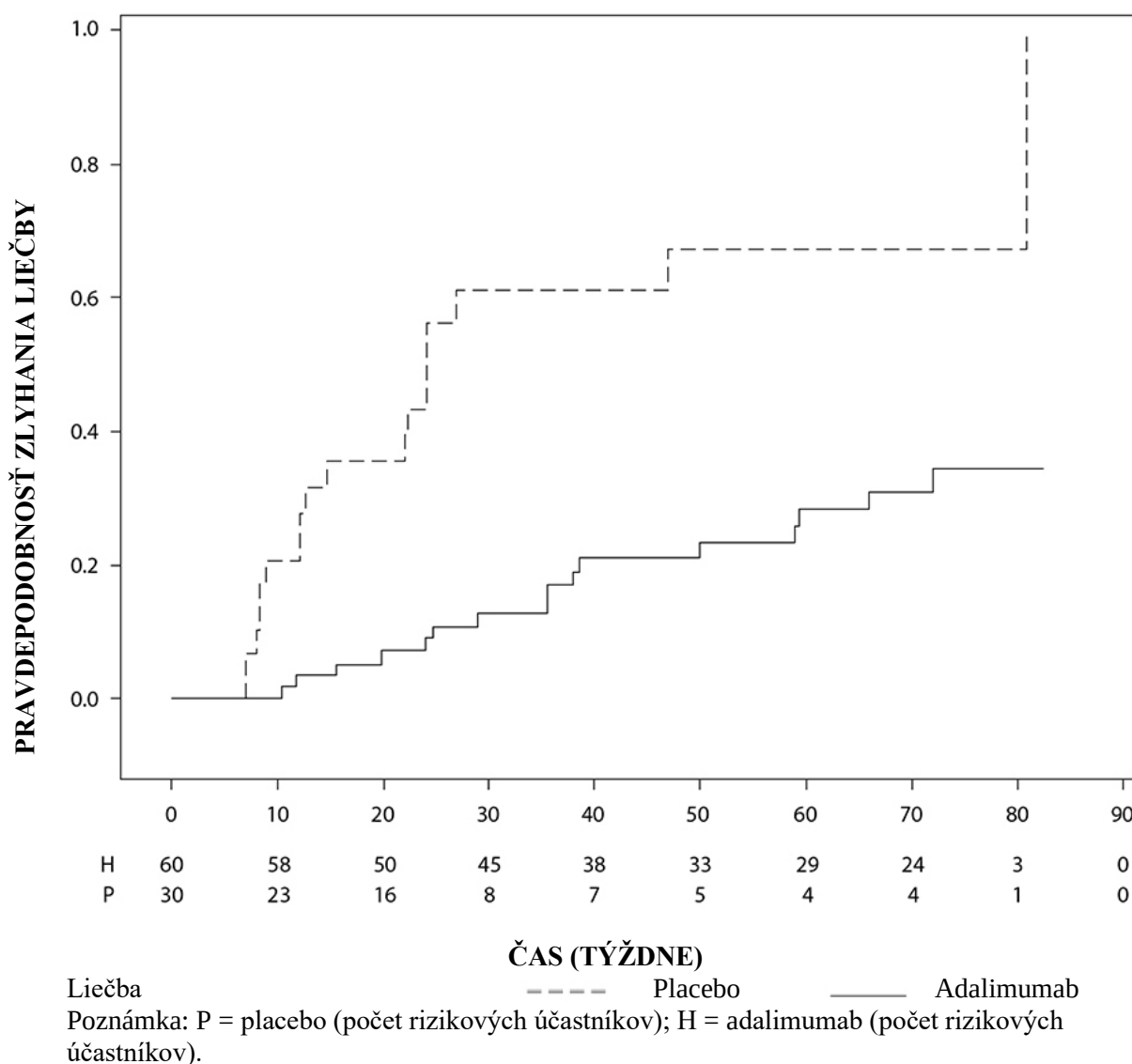
adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

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

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



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

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

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

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola 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 boli podávané dávky adalimumabu 24 mg/m², boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 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 týždni 68 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 (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia (± SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

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

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

ovplyvnená telesnou hmotnosťou, u dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou a nedostatočnou odpoveďou môže byť prospešné dávkovanie 40 mg každý týždeň, ktoré je odporúčané pre dospelých.

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

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

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

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg adalimumabu v týždni 2, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 µg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 µg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržiavacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

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

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

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 populácii

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou Ped ACR 50. Zrejma plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede Ped ACR, 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 zrejmu EC50 približne 4,5 µg/ml (95% IS 0,4-47,6 resp. 1,9-10,5).

Eliminácia

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebol študovaný 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 štúdií 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

monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
kyselina jantárová
dibázický sukcinát sodný
histidín
monohydrát chloridu histidínu
manitol
polysorbát 20
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Imraldi sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 31 dní. Striekačka alebo pero sa musia chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 31-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,4 ml injekčného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly, gumeným piestom (chlórbutyl), piestnicou, bezpečnostným štítom a pätkou na prsty pre použitie pacientmi.

Balenie obsahujú:

- 1 naplnenú injekčnú striekačku s 1 alkoholom napusteným tampónom
- 2 naplnených injekčných striekačiek, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom
- 4 naplnených injekčných striekačiek, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom
- 6 naplnených injekčných striekačiek, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

0,4 ml injekčného roztoku v naplnenom pere na jednorazové použitie pre pacienta, ktoré obsahuje naplnenú injekčnú striekačku. Injekčná striekačka v pere je vyrobená zo skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly a gumeným piestom (chlórbutyl).

Balenie obsahujú:

- 1 naplnené pero s 2 alkoholom napustenými tampónmi
- 2 naplnené perá, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom
- 4 naplnené perá, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom
- 6 naplnených pier, každé s 1 alkoholom napusteným tampónom

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015
EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. august 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. apríl 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV)
A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE
ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotech Allé 1
Hillerød, 3400
Dánsko

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Kórejská republika

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandsko

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (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**

Pred uvedením lieku Imraldi na trh sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte dohodnúť na obsahu a formáte vzdelávacieho programu, vrátane distribučných metód a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s kompetentným národným úradom. Vzdelávací program pozostáva z Informačnej karty pre pacienta.

Informačná karta pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- závažné infekcie
- tuberkulóza
- rakovina
- problémy s nervovým systémom
- očkovania

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU)

1. NÁZOV LIEKU

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citran sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, histidín, monohydrát chloridu histidínu, sorbitol, polysorbát 20 a voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené injekčné striekačky

2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené injekčné striekačky

4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených injekčných striekačiek

6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Neodstraňujte kryt ihly, kým nie ste pripravený na injekciu.

Otvoriť.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1216/001 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/17/1216/002 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/17/1216/003 4 naplnené injekčné striekačky
EU/1/17/1216/004 6 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imraldi 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Imraldi 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÉ PERO)

1. NÁZOV LIEKU

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citran sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, histidín, monohydrát chloridu histidínu, sorbitol, polysorbát 20 a voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnené pero

2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené perá

2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené perá

4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených pier

6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Neodstraňujte kryt ihly, kým nie ste pripravený na injekciu.

Na vašom naplnenom pere sa nenachádza žiadne tlačidlo.

Otvoriť.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1216/005 1 naplnené pero
EU/1/17/1216/006 2 naplnené perá
EU/1/17/1216/007 4 naplnené perá
EU/1/17/1216/008 6 naplnených pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imraldi 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Imraldi 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (BALENIE OBSAHUJÚCE INJEKČNÚ LIEKOVKU)

1. NÁZOV LIEKU

Imraldi 40 mg/0,8 ml injekčný roztok
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citran sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, histidín, monohydrát chloridu histidínu, sorbitol, polysorbát 20 a voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

Obsahuje 2 škatule, z ktorých každá je určená len na jednorazovú injekciu

Obsahuje 2 škatule a každá škatuľka obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku
- 1 sterilnú injekčnú striekačku
- 1 sterilnú ihlu
- 1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku
- 2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Otvoriť.

Len na jednorazové použitie.

Na použitie u pediatrických pacientov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1216/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imraldi 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 ŠKATUĽA (BALENIE OBSAHUJÚCE INJEKČNÚ LIEKOVKU)****1. NÁZOV LIEKU**

Imraldi 40 mg/0,8 ml injekčný roztok
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky: citran sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, histidín, monohydrát chloridu histidínu, sorbitol, polysorbát 20 a voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 injekčná liekovka
1 sterilná injekčná striekačka
1 sterilná ihla
1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku
2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Otvoriť.

Len na jednorazové použitie.

Na použitie u pediatrických pacientov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1216/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imraldi 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Imraldi 40 mg/0,8 ml injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

Len na jednorazové použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU)

1. NÁZOV LIEKU

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, kyselina jantárová, dibázický sukcinát sodný, histidín, monohydrát chloridu histidínu, manitol, polysorbát 20 a voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené injekčné striekačky

2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené injekčné striekačky

4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených injekčných striekačiek

6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Neodstraňujte kryt ihly, kým nie ste pripravený na injekciu.

Otvoriť.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1216/010 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/17/1216/011 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/17/1216/012 4 naplnené injekčné striekačky
EU/1/17/1216/013 6 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imraldi 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Imraldi 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 ŠKATUĽA (BALENIE OBSAHUJÚCE NAPLNENÉ PERO)

1. NÁZOV LIEKU

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, kyselina jantárová, dibázický sukcinát sodný, histidín, monohydrát chloridu histidínu, manitol, polysorbát 20 a voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnené pero

2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené perá

2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené perá

4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených pier

6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Neodstraňujte kryt ihly, kým nie ste pripravený na injekciu.

Na vašom naplnenom pere sa nenachádza žiadne tlačidlo.

Otvoriť.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

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.
Pero uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1216/014 1 naplnené pero
EU/1/17/1216/015 2 naplnené perá
EU/1/17/1216/016 4 naplnené perá
EU/1/17/1216/017 6 naplnených pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imraldi 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Imraldi 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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám tiež dá Informačnú kartu pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby liekom Imraldi a počas liečby liekom Imraldi. Majte túto Informačnú kartu pre pacienta vždy pri sebe počas liečby a 4 mesiace po vašej poslednej injekcii Imraldi (alebo poslednej injekcii Imraldi vášho dieťaťa).
- 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 Imraldi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imraldi
3. Ako používať Imraldi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imraldi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Imraldi a na čo sa používa

Imraldi obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý účinkuje na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Imraldi je určený na liečbu:

- reumatoidnej artritídy,
- polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy,
- artritídy spojenej s entezitídou,
- ankylozujúcej spondylitídy,
- axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
- psoriatickej artritídy,
- psoriázy,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnovej choroby,
- ulceróznej kolitídy a
- neinfekčnej uveitídy.

Liečivo v lieku Imraldi, adalimumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Väzbou na TNF α znižuje Imraldi zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Imraldi sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú aktívnu reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Imraldi.

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

Imraldi môže spomaliť poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšiť fyzické funkcie.

Imraldi sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár považuje metotrexát za nevhodný, môže sa podávať len samotný Imraldi.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne prvýkrát prejavia už v detstve.

Imraldi 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. Pacienti najprv môžu dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, pacienti dostanú na liečbu ich polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Imraldi.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

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

Imraldi sa používa na liečbu ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Imraldi.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Imraldi sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Imraldi môže spomaliť poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšiť fyzickú funkciu.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, vločkovité, zrohovatené škvrny na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Imraldi sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Imraldi sa používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo viac, 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 dlhodobé a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Imraldi sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Imraldi môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete Imraldi.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Imraldi 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 tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Imraldi.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Imraldi sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte ulceróznú kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Imraldi.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce určité časti oka.

Imraldi 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). Imraldi pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imraldi

Nepoužívajte Imraldi

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy (pozri "Upozornenia a opatrenia"). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- ak máte stredne 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

Predtým, ako začnete používať Imraldi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Alergické reakcie

- Ak máte **alergické reakcie** s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Imraldi a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú **infekciu**, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Imraldi. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby liekom Imraldi môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc znížená. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami, iné oportúnne infekcie (neobvyklé infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom) a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu tieto infekcie ohrozovať váš život. 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 liekom Imraldi.

Tuberkulóza

- Pretože sa u pacientov liečených liekom Imraldi vyskytli prípady **tuberkulózy**, lekár vás pred začiatkom liečby liekom Imraldi vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej Informačnej karty 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.

Cestovanie/opakujúca sa infekcia

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste bývali alebo cestovali do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom **vírusu hepatitídy B (HBV)**, ak máte aktívnu infekciu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Imraldi môže reaktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Vek viac ako 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby liekom Imraldi náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby liekom Imraldi mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte mať **chirurgický alebo stomatologický zákrok**, povedzte svojmu lekárovi, že používate Imraldi. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie **demyelinizačné ochorenie** (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Imraldi. Ak máte príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité **vakcíny** obsahujú oslabené alebo živé formy baktérií alebo vírusov spôsobujúce ochorenia a tieto vakcíny sa nemajú podávať počas používania lieku Imraldi. Overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa u detí podľa možnosti, podali všetky plánované očkovania pre ich vek predtým, ako začnú liečbu liekom Imraldi. Ak dostávate Imraldi počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Imraldi, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte **mierne srdcové zlyhanie** a ste liečený liekom Imraldi, musí lekár 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 používať Imraldi.

Horúčka, modriny, krvácanie alebo bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek na boj proti infekciám alebo na pomoc zastavenia krvácania. Ak dostanete **horúčku**, ktorá pretrváva, alebo ak sa vám tvoria **modriny** alebo veľmi ľahko **krvácate** alebo ste veľmi **bledý**, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní lieku Imraldi alebo iných TNF α blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov **rakoviny**. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú **lymfóm** (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate Imraldi, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Imraldi, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprin alebo merkaptopurín. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s liekom Imraldi azatioprin alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov používajúcich Imraldi zaznamenali prípady **nemelanómovej rakoviny kože**. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenia kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) sa pri liečbe iným TNF α blokátorom hlásili prípady **rakoviny, inej ako lymfóm**. Ak máte CHOCOP alebo ak ste silný fajčiar, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF α blokátorom.

Lupusu podobný syndróm

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

Deti a dospievajúci

- Nedávajte Imraldi deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.
- Ak sa odporúčajú dávky iné než 40 mg, nepoužívajte 40 mg naplnenú injekčnú striekačku.

Iné lieky a Imraldi

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

Imraldi sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Nepoužívajte Imraldi s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinru 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 injekcie Imraldi.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Imraldi sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Imraldi sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Imraldi 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 Imraldi ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Imraldi môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní lieku Imraldi sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Imraldi obsahuje sodík a sorbitol

Sorbitol

Tento liek obsahuje 20 mg sorbitolu v naplnenej injekčnej striekačke. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred použitím tohto lieku.

Sodík

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

3. Ako používať Imraldi

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

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Imraldi sú dostupné len ako 40 mg dávka. Preto nie je možné podať naplnenú injekčnú striekačku ani naplnené pero Imraldi pediatrickým pacientom, ktorí vyžadujú menej ako plnú 40 mg dávku. Ak je potrebná alternatívna dávka, majú sa použiť iné liekové formy poskytujúce takúto možnosť.

Imraldi 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 liekom Imraldi sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Imraldi.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s liekom Imraldi 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 Imraldi je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi 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 Imraldi je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi je 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí so psoriázou

Obvyklé dávkovanie Imraldi 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 liekom Imraldi pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže váš lekár zvýšiť dávku 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 Imraldi 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 Imraldi 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 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 Imraldi 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 táto dávka nie je dostatočne účinná, na dávku Imraldi 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávku 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, dávku 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Imraldi 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), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi pre dospelých s neinfekčnou uveitídou 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. Injekcie lieku Imraldi si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania lieku Imraldi pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 podávania

Imraldi sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou). Pokyny ma použitie nájdete v časti 7.

Ak použijete viac lieku Imraldi, ako máte

Ak ste si náhodne podali Imraldi častejšie, ako máte, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu skladačku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Imraldi

Ak si zabudnete dať injekciu, máte si podať nasledujúcu dávku lieku Imraldi 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 Imraldi

Rozhodnutie prestať používať Imraldi prekonzultujte so svojim lekárom. Po ukončení používania sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek 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 alebo dlhšie po poslednej injekcii Imraldi.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto príznakov, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie,
- opuchnutá tvár, ruky, nohy,
- problémy s dýchaním, prehltaním,
- 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,
- opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí,
- 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 adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia),
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc),
- bolesť hlavy,
- abdominálna bolesť (bolesť brucha),
- nevoľnosť a vracanie,
- vyrážka,
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- črevné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu),

- infekcie ucha,
- infekcie v ústach (vrátane infekcie zubov a oparu na perách),
- infekcie reprodukčného systému,
- infekcie močového ústrojenstva,
- mykotické infekcie,
- infekcie kĺbov,
- nezhubné nádory,
- rakovina kože,
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie),
- dehydratácia (odvodnenie organizmu),
- výkyvy nálady (vrátane depresie),
- úzkosť,
- poruchy spánku,
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť,
- migréna,
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh),
- poruchy zraku,
- zápal oka,
- zápal očného viečka a opuch oka,
- vertigo (pocit točenia hlavy),
- pocit rýchleho tlkotu srdca,
- vysoký krvný tlak,
- návaly horúčavy,
- hematóm (pevný opuch s krvnou zrazeninou),
- kašeľ,
- astma,
- dýchavičnosť,
- krvácanie do tráviaceho traktu,
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy),
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu),
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst),
- svrbenie,
- svrbivá vyrážka,
- tvorba modrín,
- zápal kože (napr. ekzém),
- lámanie nechťov na rukách a nohách,
- zvýšené potenie,
- vypadávanie vlasov,
- vznik alebo zhoršenie psoriázy,
- svalové kŕče,
- krv v moči,
- ťažkosti s obličkami,
- bolesť na hrudníku,
- edém (nahromadenie tekutiny v tele, ktoré spôsobí opuch postihnutého tkaniva),
- horúčka,
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám),
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),
- infekcie oka,

- bakteriálne infekcie,
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva),
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (druh kožného nádoru),
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako ochorenie nazývané sarkoidóza),
- vaskulitída (zápal krvných ciev),
- trasenie,
- neuropatia (poškodenie nervov),
- mozgová príhoda,
- strata sluchu, hučanie v ušiach,
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca,
- 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, žlčnikové kamene,
- stukovatenie pečene (nahromadenie tuku v bunkách pečene),
- nočné potenie,
- jazvy,
- abnormálne narušenie svalov,
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov),
- prerušovaný spánok,
- impotencia,
- zápal.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň),
- ťažká alergická reakcia so šokom,
- skleróza multiplex,
- nervové poruchy (napr. zápal očnému nervu vedúceho k oku, Guillainov-Barrého syndróm, ochorenie, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela),
- zastavenie činnosti srdca,
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc),
- perforácia (prederavenie) čreva,
- hepatitída (zápal pečene),
- 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),
- opuch tváre súvisiaci s alergickými reakciami,
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka),
- lupusu podobný syndróm,
- angioedém (lokalizovaný opuch kože),
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá 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 adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- 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 sa postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- 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 Imraldi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatuľky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Imraldi uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 28 dní - určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, musíte ju použiť do 28 dní alebo zlikvidovať, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky. Zaznamenajte si dátum, kedy ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imraldi obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú citran sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, histidín, monohydrát chloridu histidínu, sorbitol, polysorbát 20 a voda na injekcie.

Ako Imraldi vyzerá a obsah balenia

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako 0,8 ml číreho až opalizujúceho a bezfarebného až svetlohnedého roztoku.

Imraldi je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek (sklo typu I) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly, gumeným piestom, piestnicou, bezpečnostným štítom a pätkou na prsty na použitie pacientom a 2, 2, 4 príp. 6 alkoholom napustenými tampónmi v balení.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

Výrobca

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandsko

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

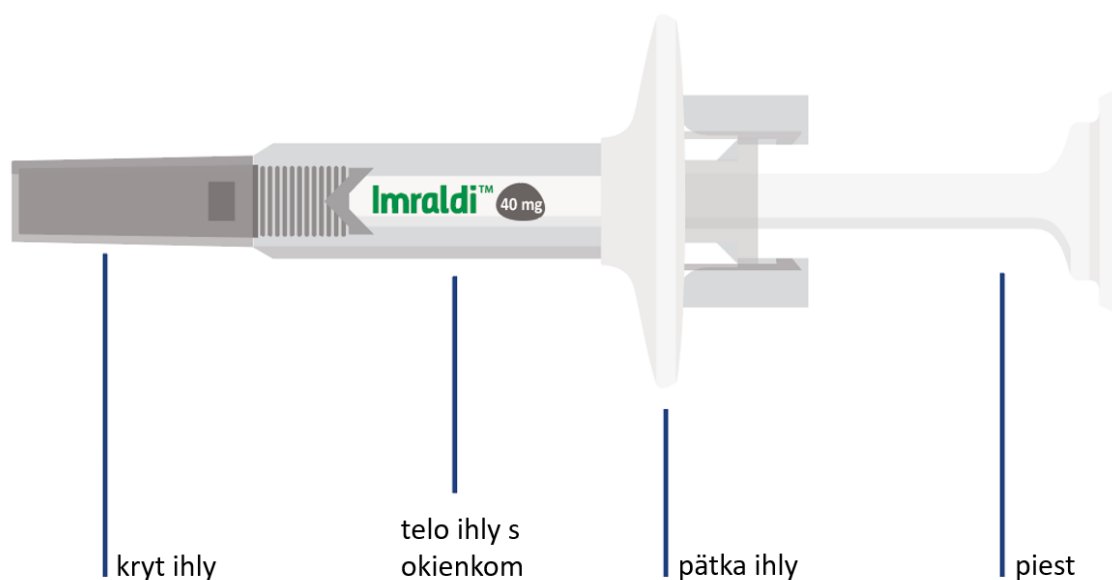
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

Dôkladne dodržiavajte tieto pokyny na použitie a rýchlo si zvyknete na podávanie injekcie s istotou.

- Predtým, ako si začnete podávať injekcie, sa opýtajte lekára alebo zdravotnej sestry, aby vám ukázali, ako používať vašu naplnenú injekčnú striekačku. Váš lekár alebo zdravotná sestra majú zaistiť, aby ste vedeli správne používať vašu striekačku.

Vaša jednodávková naplnená injekčná striekačka



Potom, ako stlačíte piest úplne nadol, sa ihla stiahne, aby sa zabránilo poraneniu pichnutím ihlou.

Starostlivosť o naplnenú injekčnú striekačku

Uchovávanie injekčnej striekačky

- Injekčnú striekačku uchovávať v chladničke, ale nie v mrazničke.
- Injekčnú striekačku uchovávať v jej škatuli a chrániť pred svetlom.
- Injekčnú striekačku uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Likvidácia injekčnej striekačky

- Injekčnú striekačku použite len raz. Injekčnú striekačku nepoužívajte nikdy opätovne.
- Vyhod'te použitú injekčnú striekačku do špeciálnej nádoby podľa pokynov vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Upozornenia

- Ak vám injekčná striekačka spadla s NASADENÝM krytom môžete ju použiť.
Ak vám injekčná striekačka spadla s OTVORENÝM krytom, nepoužívajte ju. Ihla môže byť znečistená alebo poškodená.
- Poškodenú injekčnú striekačku nepoužívajte.

Starostlivosť o miesto podania injekcie

- Na podanie injekcie zvolte miesto s tukovou vrstvou:
Miesta s tukovou vrstvou, ako napríklad na bruchu, sú najlepšimi miestami na podanie injekcie. Miesta s tukovou vrstvou sa ľahšie zovrú medzi prstami a sú vhodné na správne vpichnutie injekcie.
- Zakaždým použite iné miesto na injekciu:
Pri výbere miesta na injekciu si vyberte oblasť, ktorú ste v nedávnom čase ešte nepoužili, aby ste zabránili bolesti a modrinám.
- Stlačte pomaly piest:
Niekedy môže byť rýchla injekcia bolestivá. Ak stlačíte piest injekčnej striekačky pomaly, môžete tým urobiť injekciu menej bolestivou.

Ako podať injekciu naplnenou injekčnou striekačkou

1. Pripravte si pomôcky



Položte naplnenú injekčnú striekačku a alkoholom napustené tampóny na čistý, suchý povrch.

- Nezabudnite si umyť ruky!
- Ešte neodstraňujte kryt!

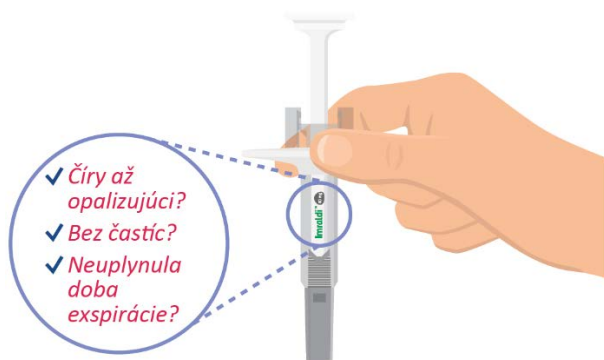
2. Počkajte 15 - 30 minút



Počkajte 15 - 30 minút, kým vaša naplnená injekčná striekačka nedosiahne izbovú teplotu, čo pomôže znížiť bolesť počas injekcie.

- Ešte neodstraňujte kryt!

3. Skontrolujte liek a dátum expirácie

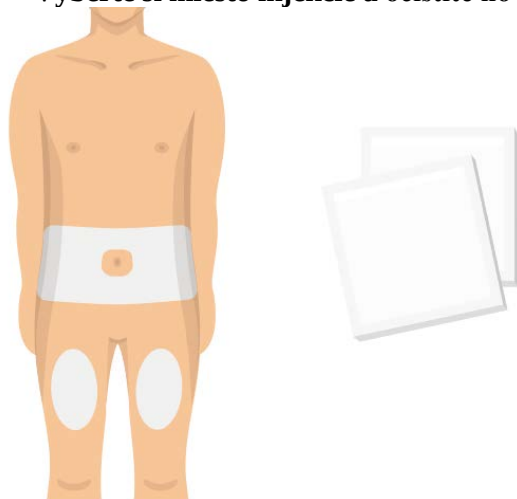


Vždy sa uistite, že je liek číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý, bez častíc a neuplynul dátum expirácie. Ak váš liek nie je číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý, obsahuje častice alebo uplynul dátum expirácie, nepoužite ho.

Môžete vidieť 1 alebo viacero vzduchových bubliniek, to je v poriadku. Nie je dôvod ju odstraňovať.

- Ešte neodstraňujte kryt!

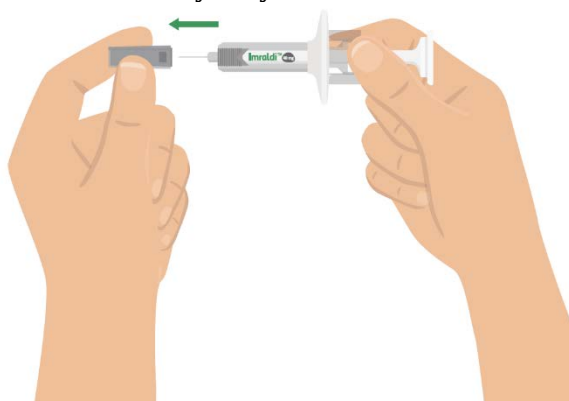
4. Vyberte si miesto injekcie a očistite ho



Vyberte miesto injekcie na vašom tele. Najlepšie sú brucho (okrem oblasti okolo pupku) alebo stehná. Očistite miesto podania injekcie alkoholom napusteným tampónom. Oblasti sa pred podaním injekcie už nedotýkajte.

- Vyhnite sa oblastiam kože, kde sú modriny, jazvy, šupiny alebo červené fľaky.

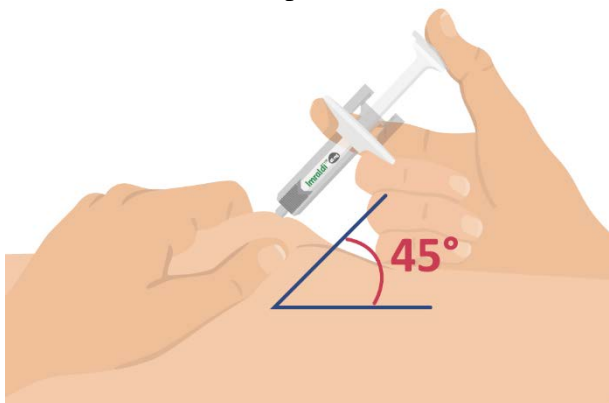
5. Stiahnite kryt ihly



Opatrne stiahnite kryt ihly.

Zvyčajne uvidíte z ihly uniknúť zopár kvapiek. Ak kryt ihly stiahnete predtým, ako ste pripravený na injekciu, **nedávajte ho späť**. To môže zohnúť alebo poškodiť ihlu. Môžete sa omylom pichnúť alebo vyplytvať liek.

6. Zovrite kožu a vpichnete ihlu



Jemne zovrite kožu a ihlu úplne vpichnete pod približne 45 stupňovým uhlom.

7. Stlačte piest úplne nadol



Držte injekčnú striekačku pevne a stlačte piest úplne nadol. Potom zdvihnite palec a nechajte ihlu, aby sa vtiahla do tela injekčnej striekačky.

8. Odstráňte injekčnú striekačku a zlikvidujte ju

Dostali ste dávku ak...

- ✓ *sa ihla vtiahla*
- ✓ *piest sa stlačil úplne nadol*
- ✓ *neunikla žiadna tekutina (malá kvapka nevadí)*



Vytiahnite injekčnú striekačku smerom od kože.

Po podaní injekcie Imraldi sa ubezpečte, že sa ihla vtiahla a použítú injekčnú striekačku hneď vyhodíte do špeciálnej nádoby, ako vás poučil váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik.

- Nie ste si istí, či ste dostali dávku? Kontaktujte vášho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Písomná informácia pre používateľa

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám tiež dá Informačnú kartu pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby liekom Imraldi a počas liečby liekom Imraldi. Majte túto Informačnú kartu pre pacienta vždy pri sebe počas liečby a 4 mesiace po vašej poslednej injekcii Imraldi (alebo poslednej injekcii Imraldi vášho dieťaťa).
- 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 Imraldi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imraldi
3. Ako používať Imraldi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imraldi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Imraldi a na čo sa používa

Imraldi obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý účinkuje na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Imraldi je určený na liečbu:

- reumatoidnej artritídy,
- polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy,
- artritídy spojenej s entezitídou,
- ankylozujúcej spondylitídy,
- axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
- psoriatickej artritídy,
- psoriázy,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnovej choroby,
- ulceróznej kolitídy a
- neinfekčnej uveitídy.

Liečivo v lieku Imraldi, adalimumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Väzbou na TNF α znižuje Imraldi zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Imraldi sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú aktívnu reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Imraldi.

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

Imraldi môže spomaliť poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšiť fyzické funkcie.

Imraldi sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár považuje metotrexát za nevhodný, môže sa podávať len samotný Imraldi.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne prvýkrát prejavia už v detstve.

Imraldi 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. Pacienti najprv môžu dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, pacienti dostanú na liečbu ich polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Imraldi.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

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

Imraldi sa používa na liečbu ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Imraldi.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Imraldi sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Imraldi môže spomaliť poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšiť fyzickú funkciu.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, vločkovité, zrohovatené škvrny na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Imraldi sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Imraldi sa používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo viac, 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 dlhodobé a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Imraldi sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Imraldi môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete Imraldi.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Imraldi 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 tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Imraldi.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Imraldi sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte ulceróznú kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Imraldi.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce určité časti oka.

Imraldi 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). Imraldi pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imraldi

Nepoužívajte Imraldi

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- ak máte stredne 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

Predtým, ako začnete používať Imraldi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Alergické reakcie

- Ak máte **alergické reakcie** s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Imraldi a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú **infekciu**, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Imraldi. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby liekom Imraldi 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, iné oportúnne infekcie (neobvyklé infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom) a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu tieto infekcie ohrozovať váš život. 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 liekom Imraldi.

Tuberkulóza

- Pretože sa u pacientov liečených liekom Imraldi vyskytli prípady **tuberkulózy**, lekár vás pred začiatkom liečby liekom Imraldi vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej Informačnej karty 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.

Cestovanie/opakujúca sa infekcia

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste bývali alebo cestovali do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom **vírusu hepatitídy B (HBV)**, ak máte aktívnu infekciu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Imraldi môže reaktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Vek viac ako 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby liekom Imraldi náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby liekom Imraldi mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte mať **chirurgický alebo stomatologický zákrok**, povedzte svojmu lekárovi, že používate Imraldi. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie **demyelinizačné ochorenie** (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Imraldi. Ak máte príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité **vakcíny** obsahujú oslabené alebo živé formy baktérií alebo vírusov spôsobujúce ochorenia a tieto vakcíny sa nemajú podávať počas používania lieku Imraldi. Overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa u detí podľa možnosti, podali všetky plánované očkovania pre ich vek predtým, ako začnú liečbu liekom Imraldi. Ak dostávate Imraldi počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Imraldi, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte **mierne srdcové zlyhanie** a ste liečený liekom Imraldi, musí lekár 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 používať Imraldi.

Horúčka, modriny, krvácanie alebo bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek na boj proti infekciám alebo na pomoc zastavenia krvácania. Ak dostanete **horúčku**, ktorá pretrváva, alebo ak sa vám tvoria **modriny** alebo veľmi ľahko **krvácate** alebo ste veľmi **bledý**, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní lieku Imraldi alebo iných TNF α blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov **rakoviny**. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú **lymfóm** (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate Imraldi, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Imraldi, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprin alebo merkaptopurín. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s liekom Imraldi azatioprin alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov používajúcich Imraldi zaznamenali prípady **nemelanómovej rakoviny kože**. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenia kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) sa pri liečbe iným TNF α blokátorom hlásili prípady **rakoviny, inej ako lymfóm**. Ak máte CHOCOP alebo ak ste silný fajčiar, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF α blokátorom.

Lupusu podobný syndróm

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

Deti a dospievajúci

- Nedávajte Imraldi deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.
- Ak sa odporúčajú dávky iné než 40 mg, nepoužívajte 40 mg naplnené pero.

Iné lieky a Imraldi

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

Imraldi sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Nepoužívajte Imraldi s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinru 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 injekcie Imraldi.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Imraldi sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Imraldi sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Imraldi 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 Imraldi ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Imraldi môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní lieku Imraldi sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Imraldi obsahuje sodík a sorbitol

Sorbitol

Tento liek obsahuje 20 mg sorbitolu v naplnenom pere. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred použitím tohto lieku.

Sodík

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

3. Ako používať Imraldi

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

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Imraldi sú dostupné len ako 40 mg dávka. Preto nie je možné podať naplnenú injekčnú striekačku ani naplnené pero Imraldi pediatrickým pacientom, ktorí vyžadujú menej ako plnú 40 mg dávku. Ak je potrebná alternatívna dávka, majú sa použiť iné liekové formy poskytujúce takúto možnosť.

Imraldi 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 liekom Imraldi sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Imraldi.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s liekom Imraldi 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 Imraldi je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi 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 Imraldi je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi 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 liekom Imraldi pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže váš lekár zvýšiť dávku 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 Imraldi 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 Imraldi 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 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 lieku Imraldi je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorých nasleduje 40 mg podávaných každý druhý týždeň začínajúc po uplynutí jedného týždňa. Ak dávka Imraldi 40 mg každý druhý týždeň nie je dostatočne účinná, lekár vám môže dávku 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 Crohnej chorobe je 80 mg na začiatku liečby (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce 2 týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr a potom 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže váš lekár dávku 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 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár dávku zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Imraldi 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), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže váš lekár dávku 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 úvodná dávka Imraldi 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 Imraldi 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 v úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie lieku Imraldi si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania lieku Imraldi pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 podávania

Imraldi sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou). Pokyny ma použitie nájdete v časti 7.

Ak použijete viac lieku Imraldi, ako máte

Ak ste si náhodne podali Imraldi častejšie, ako máte, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu skladačku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Imraldi

Ak si zabudnete dať injekciu, máte si podať nasledujúcu dávku lieku Imraldi 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 Imraldi

Rozhodnutie prestať používať Imraldi prekonzultujte so svojim lekárom. Po ukončení používania sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek 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 alebo dlhšie po poslednej injekcii Imraldi.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto príznakov, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie,
- opuchnutá tvár, ruky, nohy,
- problémy s dýchaním, prehĺtaním,
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- 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,
- opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí,
- 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 adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia),
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc),
- bolesť hlavy,
- abdominálna bolesť (bolesť brucha),
- nevoľnosť a vracanie,
- vyrážka,
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- črevné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu),

- infekcie ucha,
- infekcie v ústach (vrátane infekcie zubov a oparu na perách),
- infekcie reprodukčného systému,
- infekcie močového ústrojenstva,
- mykotické infekcie,
- infekcie kĺbov,
- nezhubné nádory,
- rakovina kože,
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie),
- dehydratácia (odvodnenie organizmu),
- výkyvy nálady (vrátane depresie),
- úzkosť,
- poruchy spánku,
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť,
- migréna,
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh),
- poruchy zraku,
- zápal oka,
- zápal očného viečka a opuch oka,
- vertigo (pocit točenia hlavy),
- pocit rýchleho tlkotu srdca,
- vysoký krvný tlak,
- návaly horúčavy,
- hematóm (pevný opuch s krvnou zrazeninou),
- kašeľ,
- astma,
- dýchavičnosť,
- krvácanie do tráviaceho traktu,
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy),
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu),
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst),
- svrbenie,
- svrbivá vyrážka,
- tvorba modrín,
- zápal kože (napr. ekzém),
- lámanie nechťov na rukách a nohách,
- zvýšené potenie,
- vypadávanie vlasov,
- vznik alebo zhoršenie psoriázy,
- svalové kŕče,
- krv v moči,
- ťažkosti s obličkami,
- bolesť na hrudníku,
- edém (nahromadenie tekutiny v tele, ktoré spôsobí opuch postihnutého tkaniva),
- horúčka,
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám),
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),
- infekcie oka,

- bakteriálne infekcie,
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva),
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (druh kožného nádoru),
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako ochorenie nazývané sarkoidóza),
- vaskulitída (zápal krvných ciev),
- trasenie,
- neuropatia (poškodenie nervov),
- mozgová príhoda,
- strata sluchu, hučanie v ušiach,
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca,
- 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, žlčnikové kamene,
- stukovatenie pečene (nahromadenie tuku v bunkách 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 1 000 osôb):

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň),
- ťažká alergická reakcia so šokom,
- skleróza multiplex,
- nervové poruchy (napr. zápal očnému nervu vedúceho k oku, Guillainov-Barrého syndróm, ochorenie, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela),
- zastavenie činnosti srdca,
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc),
- perforácia (prederavenie) čreva,
- hepatitída (zápal pečene),
- 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),
- opuch tváre súvisiaci s alergickými reakciami,
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka),
- lupusu podobný syndróm,
- angioedém (lokalizovaný opuch kože),
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá 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 adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- 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 sa postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- 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 lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Imraldi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatuľky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivé naplnené pero Imraldi uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 28 dní - určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, musíte ho použiť do 28 dní alebo zlikvidovať, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, kedy 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 Imraldi obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú citran sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, histidín, monohydrát chloridu histidínu, sorbitol, polysorbát 20 a voda na injekcie.

Ako Imraldi vyzerá a obsah balenia

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako 0,8 ml číreho až opalizujúceho a bezfarebného až svetlohnedého roztoku.

Imraldi je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 2, 4 alebo 6 naplnených pier obsahujúcich naplnenú injekčnú striekačku (sklo typu I) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly, gumeným piestom na použitie pacientmi a 2, 2, 4 príp. 6 alkoholom napustenými tampónmi v balení.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

Výrobca

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandsko

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

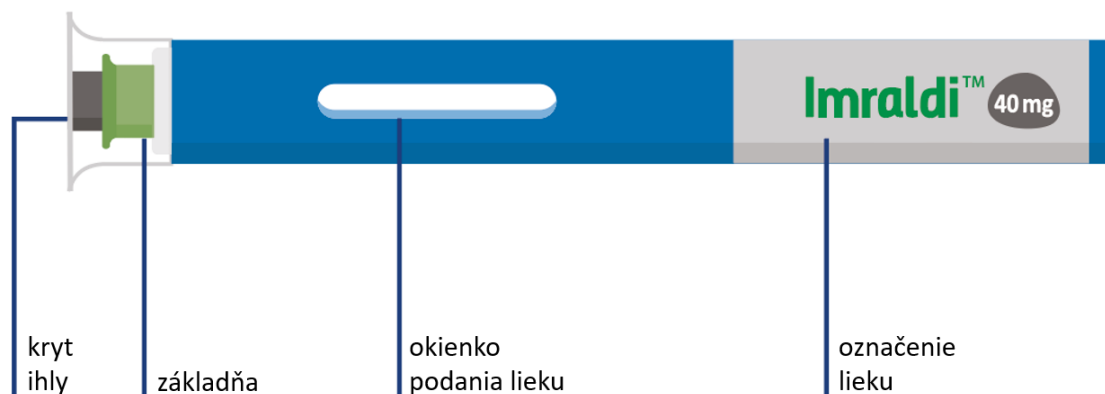
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

Dôkladne dodržiavajte tieto pokyny na použitie a rýchlo si zvyknete na podávanie injekcie s istotou.

- Predtým, ako si začnete podávať injekcie, sa opýtajte lekára alebo zdravotnej sestry, aby vám ukázali, ako používať vaše naplnené pero. Váš lekár alebo zdravotná sestra majú zaistiť, aby ste vedeli správne používať vaše pero.

Vaše jednodávkové naplnené pero



Na vašom naplnenom pere sa nenachádza žiadne tlačidlo.

Ihla je skrytá pod zelenou základňou. Keď naplnené pero silno pritlačíte na vašu kožu, injekcia sa začne automaticky.

Starostlivosť o naplnené pero

Uchovávanie pera

- Pero uchovávať v chladničke, ale nie v mrazničke.
- Pero uchovávať v jeho škatuli a chrániť pred svetlom.
- Pero uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Likvidácia pera

- Pero použite len raz. Pero nepoužívajte nikdy opätovne.
- Vyhod'te použité pero do špeciálnej nádoby podľa pokynov vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnik.

Upozornenia

- Ak vám pero spadlo s NASADENÝM krytom môžete ho použiť.
Ak vám pero spadlo s OTVORENÝM krytom, nepoužívajte ho. Ihla môže byť znečistená alebo poškodená.
- Poškodené pero nepoužívajte.

Starostlivosť o miesto podania injekcie

- Na podanie injekcie zvolte miesto s tukovou vrstvou:
Miesta s tukovou vrstvou, ako napríklad na bruchu, sú najlepšimi miestami na podanie injekcie. Miesta s tukovou vrstvou sú vhodné na správne vpichnutie injekcie.
- Zakaždým použite iné miesto na injekciu:
Pri výbere miesta na injekciu si vyberte oblasť, ktorú ste v nedávnom čase ešte nepoužili, aby ste zabránili bolesti a modrinám.

Ako podať injekciu naplneným perom

1. Pripravte si pomôcky



Položte naplnené pero a alkoholom napustené tampóny na čistý, suchý povrch.

- Nezabudnite si umyť ruky!
- Ešte neodstraňujte kryt!

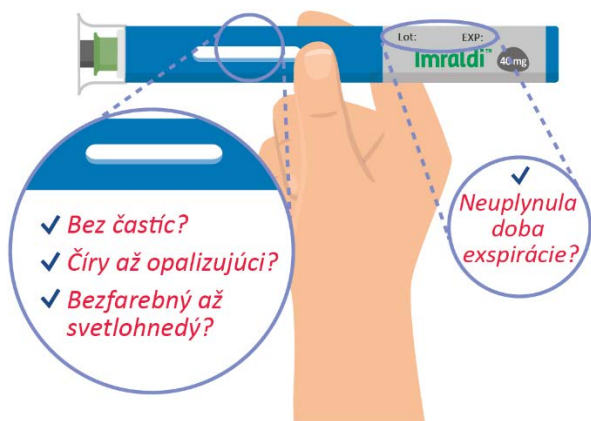
2. Počkejte 15 - 30 minút



Počkejte 15 - 30 minút, kým vaše naplnené pero nedosiahne izbovú teplotu, čo pomôže znížiť bolesť počas injekcie.

- Ešte neodstraňujte kryt!

3. Skontrolujte liek a dátum expirácie

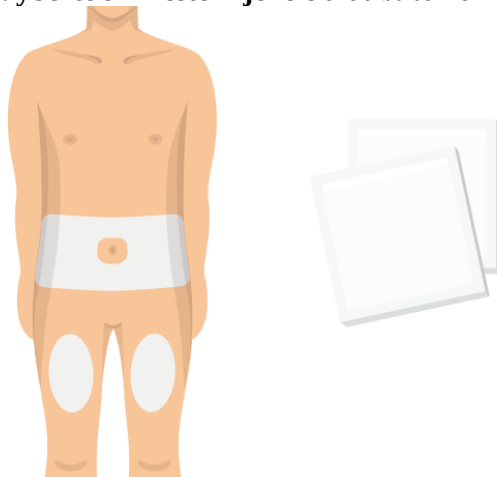


Vždy sa uistite, že je liek číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý, bez častíc a neuplynul dátum expirácie. Ak váš liek nie je číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý, obsahuje častice alebo uplynul dátum expirácie, nepoužite ho.

Môžete vidieť 1 alebo viacero vzduchových bubliniek, to je v poriadku. Nie je dôvod ju odstraňovať.

- Ešte neodstraňujte kryt!

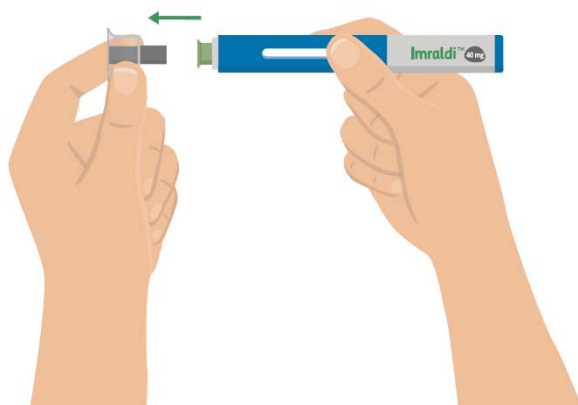
4. Vyberte si miesto injekcie a očistite ho



Vyberte miesto injekcie na vašom tele. Najlepšie sú brucho (okrem oblasti okolo pupku) alebo stehná. Očistite miesto podania injekcie alkoholom napusteným tampónom. Oblasti sa pred podaním injekcie už nedotýkajte.

- Vyhnite sa oblastiam kože, kde sú modriny, jazvy, šupiny alebo červené fľaky.

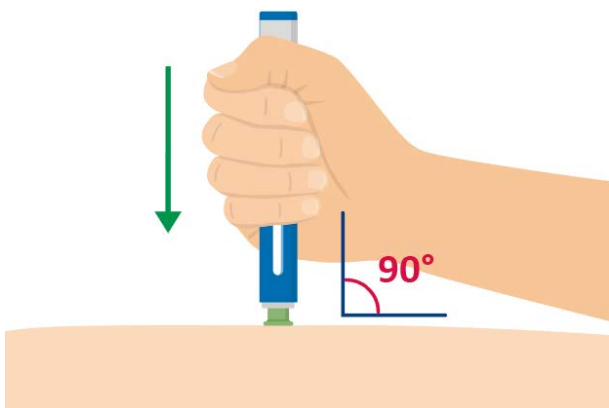
5. Stiahnite priesvitný kryt ihly



Opatrne stiahnite priesvitný kryt ihly s kovovým stredom z pera.

Zvyčajne uvidíte z ihly uniknúť zopár kvapiek. Ak kryt ihly stiahnete predtým, ako ste pripravený na injekciu, **nedávajte ho späť**. To môže zohnúť alebo poškodiť ihlu. Môžete sa omylom pichnúť alebo vyplytvať liek.

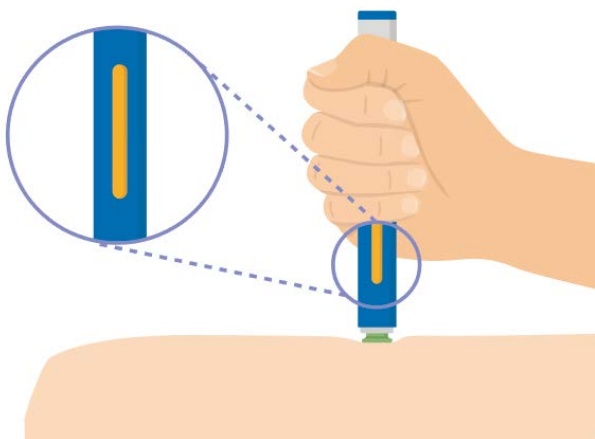
6. Umiestnite zelenú základňu na kožu, stlačte semrom nadol a držte



Zelenú základňu umiestnite na vašu kožu rovno (pod 90-stupňovým uhlom) a celé naplnené pero silno stlačte smerom nadol, aby sa zahájila injekcia.

- Keď stlačíte pero nadol, začne sa injekcia. Môžete počuť 1. kliknutie.

7. Držte pero stlačené



Držte pero na vašej koži až kým žltý indikátor nenaplní okienko podania lieku a nezastaví sa.

- Niekoľko sekúnd potom môžete počuť 2. klinutie.

8. Ubezpečte sa, že sa injekcia ukončila a zlikvidujte pero

Dostali ste dávku ak...

- ✓ „celé“ okienko je žlté
- ✓ neunikla žiadna tekutina
(malá kvapka nevadí)



Po podaní injekcie Imraldi sa ubezpečte, že celé okienko podania lieku je žlté.

Použité pero vyhodte do špeciálnej nádoby, ako vás poučil váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik.

- Nie ste si istí, či ste dostali dávku? Kontaktujte vášho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

1. Písomná informácia pre používateľa

Imraldi 40 mg/0,8 ml injekčný roztok adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne používať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám tiež dá Informačnú kartu pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako vaše dieťa začne dostávať liečbu liekom Imraldi a počas liečby liekom Imraldi. Túto Informačnú kartu pre pacienta majte vy alebo vaše dieťa vždy pri sebe počas liečby a 4 mesiace po poslednej injekcii Imraldi vášho dieťaťa.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Imraldi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Imraldi
3. Ako používať Imraldi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imraldi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Imraldi a na čo sa používa

Imraldi obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý účinkuje na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Imraldi je určený na liečbu:

- polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy,
- artritídy spojenej s entezitídou,
- ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov,
- hidradenitis suppurativa u dospievajúcich pacientov,
- Crohnovej choroby u pediatrických pacientov,
- ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov,
- uveitídy u pediatrických pacientov.

Liečivo v lieku Imraldi, adalimumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Väzbou na TNF α znižuje Imraldi zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne prvýkrát prejavujú už v detstve.

Imraldi sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy a artritídy spojenej s entezitídou. Pacienti najprv môžu dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto

lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, pacienti dostanú na liečbu ich polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Imraldi.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, vločkovité, zrohovatené škvrny na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Imraldi 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 dlhodobé a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Imraldi sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Imraldi môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete Imraldi.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Imraldi je indikovaný na liečbu Crohnovej choroby u detí vo veku 6 až 17 rokov. Pacient môže dostať najprv iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, pacienti dostanú na zmiernenie prejavov a príznakov choroby Imraldi.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva. Imraldi 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 Imraldi na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

Uveitída u pediatrických pacientov

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce určité časti oka.

Imraldi 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). Imraldi pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

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

Nepoužívajte Imraldi

- 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 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

Predtým, ako vaše dieťa začne používať Imraldi, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik.

Alergické reakcie

- Ak má vaše dieťa **alergické reakcie** s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Imraldi a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak má vaše dieťa nejakú **infekciu**, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začne používať Imraldi. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby liekom Imraldi 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, iné oportúnne infekcie (neobvyklé infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom) a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu tieto infekcie ohrozovať život vášho dieťaťa. 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 dočasné prerušenie liečby liekom Imraldi.

Tuberkulóza

- Pretože sa u pacientov liečených liekom Imraldi vyskytli prípady **tuberkulózy**, lekár vaše dieťa pred začiatkom liečby liekom Imraldi vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane anamnézy (chorobopisu) a skriningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test) vášho dieťaťa. Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do Informačnej karty 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 počas 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 oznámte svojmu lekárovi.

Cestovanie/opakujúca sa infekcia

- Povedzte lekárovi, ak vaše dieťa bývalo alebo cestovalo do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak je vaše dieťa nosičom **vírusu hepatitídy B (HBV)**, ak má aktívnu infekciu HBV alebo ak si myslíte, že mohlo dostať HBV. Lekár vášho dieťaťa má vaše dieťa vyšetriť na prítomnosť HBV. Imraldi môže reaktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak vaše dieťa užíva iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak má mať vaše dieťa **chirurgický alebo stomatologický zákrok**, povedzte jeho lekárovi, že užíva Imraldi. Váš lekár môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak vaše dieťa má alebo ak sa u neho rozvinie **demyelinizačné ochorenie** (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či má dostať alebo naďalej dostávať Imraldi. Ak má vaše dieťa príznaky ako zmenu videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo zníženú citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité **vakcíny** obsahujú oslabené alebo živé formy baktérií alebo vírusov spôsobujúce ochorenia a tieto vakcíny sa nemajú podávať počas používania lieku Imraldi. Overte si túto možnosť so svojim lekárom predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa u detí podľa možnosti, podali všetky plánované očkovania pre ich vek predtým, ako začnú liečbu liekom Imraldi. Ak dostávajú Imraldi počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Imraldi, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak má vaše dieťa **mierne srdcové zlyhanie** a je liečené liekom Imraldi, musí lekár starostlivo sledovať jeho stav 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 so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či má vaše dieťa používať Imraldi.

Horúčka, modriny, krvácanie alebo bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek na boj proti infekciám alebo na pomoc zastavenia krvácania. Ak vaše dieťa dostane **horúčku**, ktorá pretrváva, alebo ak sa mu tvoria **modriny** alebo veľmi ľahko **krváca** alebo je veľmi **bledý**, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní lieku Imraldi alebo iných TNF α blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov **rakoviny**. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú **lymfóm** (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak vaše dieťa používa Imraldi, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Imraldi, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprin

alebo merkaptopurín. Informujte lekára v prípade, že vaše dieťa užíva spolu s liekom Imraldi azatioprin alebo merkaptopurín.

- Okrem toho sa u pacientov používajúcich Imraldi zaznamenali prípady **nemelanómovej rakoviny kože**. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenia kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF α blokátorom hlásili prípady **rakoviny, inej ako lymfóm**. Ak má vaše dieťa CHOCHP alebo ak je silný fajčiar, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vaše dieťa vhodná liečba TNF α blokátorom.

Lupusu podobný syndróm

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

Iné lieky a Imraldi

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi.

Imraldi sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Vaše dieťa nemá používať Imraldi s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinru 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 injekcie Imraldi.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Imraldi sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Imraldi sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Imraldi 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 Imraldi ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Imraldi môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní lieku Imraldi sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Imraldi obsahuje sodík a sorbitol

Sorbitol

Tento liek obsahuje 20 mg sorbitolu v injekčnej liekovke. Ak lekár povedal vášmu dieťaťu, že neznáša niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred použitím tohto lieku.

Sodík

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

3. Ako používať Imraldi

Vždy používajte tento liek presne tak, ako to nariadil lekár vášho dieťaťa alebo lekárnik. Ak si nie ste istý o akýchkoľvek pokynoch alebo máte nejaké otázky, overte si to u lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika. Váš lekár môže predpísať inú silu lieku Imraldi, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

Deti a dospelí s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Deti a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg

Odporúčaná dávka Imraldi je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospelí a dospelí s artritídou spojenou s entezitídou

Deti a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Odporúčaná dávka Imraldi je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospelí a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospelí s ložiskovou psoriázou

Deti a dospelí vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Odporúčané dávkovanie Imraldi je úvodná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospelí vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčané dávkovanie Imraldi 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 vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi 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 dávka Imraldi 40 mg každý druhý týždeň nie je dostatočne účinná, lekár vám môže dávku zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Deti a dospelí s Crohnovou chorobou

Deti a dospelí 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať najprv úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 podávania

Imraldi sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou). Pokyny ma použitie nájdete v časti 7.

Ak použijete viac lieku Imraldi, ako máte

Ak ste náhodne podali väčšie množstvo tekutiny Imraldi alebo ak ste Imraldi podali častejšie, ako máte, zavolajte lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že vaše dieťa dostalo viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou škatuľu alebo injekčnú liekovku lieku, aj keď je prázdna.

Ak použijete menej lieku Imraldi, ako máte

Ak ste náhodne podali menšie množstvo tekutiny Imraldi alebo ak ste podali Imraldi menej často, ako máte, zavolajte lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že vaše dieťa dostalo menej lieku. Vždy vezmite so sebou vonkajšiu škatuľu alebo injekčnú liekovku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Imraldi

Ak zabudnete vášmu dieťaťu podať injekciu, podajte mu dávku lieku Imraldi 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 prestanete používať Imraldi

Rozhodnutie prestať používať Imraldi prekonzultujte s lekárom vášho dieťaťa. Po ukončení používania sa môžu vášmu dieťaťu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek 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 alebo dlhšie po poslednej injekcii Imraldi.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto príznakov, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie,
- opuchnutá tvár, ruky, nohy,
- problémy s dýchaním, prehĺtaním,
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- 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,
- opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí,
- 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 adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia),

- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc),
- bolesť hlavy,
- abdominálna bolesť (bolesť brucha),
- nevoľnosť a vracanie,
- vyrážka,
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- črevné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu),
- infekcie ucha,
- infekcie v ústach (vrátane infekcie zubov a oparu na perách),
- infekcie reprodukčného systému,
- infekcie močového ústrojenstva,
- mykotické infekcie,
- infekcie kĺbov,
- nezhubné nádory,
- rakovina kože,
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie),
- dehydratácia (odvodnenie organizmu),
- výkyvy nálady (vrátane depresie),
- úzkosť,
- poruchy spánku,
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť,
- migréna,
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh),
- poruchy zraku,
- zápal oka,
- zápal očného viečka a opuch oka,
- vertigo (pocit točenia hlavy),
- pocit rýchleho tlkotu srdca,
- vysoký krvný tlak,
- návaly horúčavy,
- hematóm (pevný opuch s krvnou zrazeninou),
- kašeľ,
- astma,
- dýchavičnosť,
- krvácanie do tráviaceho traktu,
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy),
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu),
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst),
- svrbenie,
- svrbivá vyrážka,
- tvorba modrín,
- zápal kože (napr. ekzém),
- lámanie nechťov na rukách a nohách,
- zvýšené potenie,
- vypadávanie vlasov,
- vznik alebo zhoršenie psoriázy,
- svalové kŕče,
- krv v moči,
- ťažkosti s obličkami,

- bolesť na hrudníku,
- edém (nahromadenie tekutiny v tele, ktoré spôsobí opuch postihnutého tkaniva),
- horúčka,
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám),
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),
- infekcie oka,
- bakteriálne infekcie,
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva),
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (druh kožného nádoru),
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako ochorenie nazývané sarkoidóza),
- vaskulitída (zápal krvných ciev),
- trasenie,
- neuropatia (poškodenie nervov),
- mozgová príhoda,
- strata sluchu, hučanie v ušiach,
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca,
- 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,
- stukovanie pečene (nahromadenie tuku v bunkách 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 1 000 osôb):

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň),
- ťažká alergická reakcia so šokom,
- skleróza multiplex,
- nervové poruchy (napr. zápal očnému nervu vedúceho k oku, Guillainov-Barrého syndróm, ochorenie, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela),
- zastavenie činnosti srdca,
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc),
- perforácia (prederavenie) čreva,

- hepatitída (zápal pečene),
- 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),
- opuch tváre súvisiaci s alergickými reakciami,
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka),
- lupusu podobný syndróm,
- angioedém (lokalizovaný opuch kože),
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá 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 adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- znížené hodnoty bielych krviniek,
- znížené hodnoty červených krviniek,
- zvýšené hodnoty tukov v krvi,
- zvýšené hodnoty pečeneých 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 sa postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- 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 vášho dieťaťa alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Imraldi

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatuľky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale 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 Imraldi obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú citran sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, histidín, monohydrát chloridu histidínu, sorbitol, polysorbát 20 a voda na injekcie.

Ako Imraldi vyzerá a obsah balenia

Imraldi 40 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke sa dodáva ako 0,8 ml číreho až opalizujúceho a bezfarebného až svetlohnedého roztoku.

Injekčná liekovka Imraldi je sklenená injekčná liekovka obsahujúca roztok adalimumabu. Jedno balenie obsahuje 2 škatule, z ktorých každá obsahuje 1 injekčnú liekovku, 1 prázdnu sterilnú striekačku, 1 ihlu, 1 adaptér na injekčnú liekovku a 2 alkoholom napustené tampóny.

Liek Imraldi je dostupný ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616LR Delft
Holandsko

Výrobca

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandsko

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

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>.

7. Pokyny na použitie

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako sa podáva Imraldi. Dôkladne si prečítajte 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.

Starostlivosť o injekčnú liekovku

Uchovávanie injekčnej liekovky

- Injekčnú liekovku uchovávajte v chladničke, ale nie v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajte v jej škatuli a chráňte pred svetlom.
- Injekčnú liekovku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Likvidácia injekčnej liekovky

- Injekčnú liekovku použite len raz. Injekčnú liekovku a iné časti balenia nepoužívajte nikdy opätovne.
- Vyhod'te použitú injekčnú liekovku do špeciálnej nádoby podľa pokynov vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnik.

Starostlivosť o miesto podania injekcie

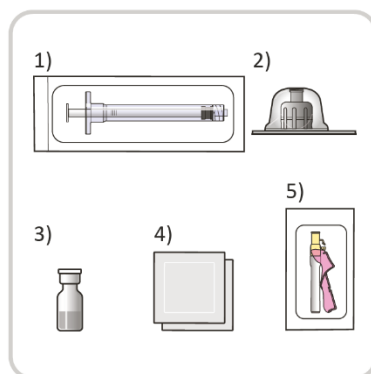
- Na podanie injekcie zvol'te miesto s tukovou vrstvou:
Miesta s tukovou vrstvou, ako napríklad na bruchu, sú najlepšimi miestami na podanie injekcie. Miesta s tukovou vrstvou sa ľahšie zovrú medzi prstami a sú vhodné na správne vpichnutie injekcie.
- Zakaždým použite iné miesto na injekciu:
Pri výbere miesta na injekciu si vyberte oblasť, ktorú ste v nedávnom čase ešte nepoužili, aby ste zabránili bolesti a modrinám.
- Stlačte pomaly piest:
Niekedy môže byť rýchla injekcia bolestivá. Ak stlačíte piest injekčnej striekačky pomaly, môžete tým urobiť injekciu menej bolestivou.

Ako podať injekciu injekčnej liekovky

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 pre ďalšie pokyny.
- 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 jednu škatuľu obsahujúcu jednu injekčnú striekačku, jeden adaptér na injekčnú liekovku, jednu injekčnú liekovku, dva alkoholom napustené tampóny a jednu ihlu. Ak je v balení ešte ďalšia škatuľka na ďalšiu injekciu, ihneď ju dajte naspäť do chladničky.

- Pozrite sa na dátum expirácie 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.
- o 1) Jedna 1 ml injekčná striekačka
 - o 2) Jeden adaptér na injekčnú liekovku
 - o 3) Jedna injekčná liekovka Imraldi injekčného roztoku na pediatrické použitie
 - o 4) Dva alkoholom napustené tampóny
 - o 5) Jedna injekčná ihla

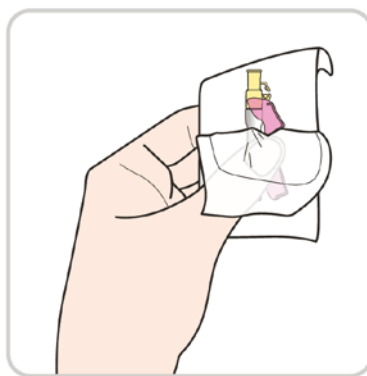


- Imraldi je číra až opalizujúca a bezfarebná až svetlohnedá tekutina. **NEPOUŽITE** liek, tekutina nie je číra až opalizujúca, bezfarebná až svetlohnedá alebo sa v nej nachádzajú pevné častice.

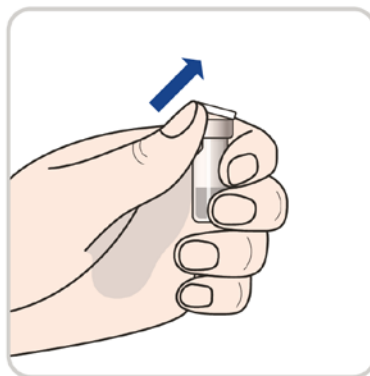
2) Príprava dávky lieku Imraldi na injekčné podanie

Všeobecné zaobchádzanie: **NEVYHADZUJTE** žiaden odpad, kým nie je podanie injekcie ukončené.

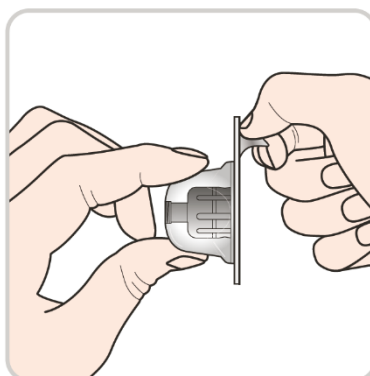
- Pripravte si injekčnú ihlu tak, že čiastočne pootvoríte obal, v ktorom sa nachádza, a to na konci, ktorý je bližšie k žltej spojovacej časti ihly. Pootvorte obal tak, aby ste odkryli len žltú spojovaciu časť ihly. Uchopte ihlu za neodkrytú časť tak, aby priehľadná časť balenia smerovala nahor.



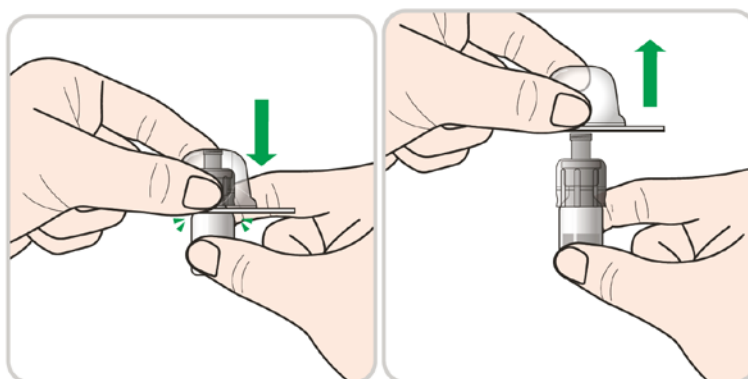
- Odstráňte biely plastový vrchnák injekčnej liekovky, aby ste odkryli zátku liekovky.



- Použite jeden alkoholom napustený tampón na očistenie zátky liekovky. Po očistení zátky alkoholovým tampónom 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 priesvitnom obale, na zátku liekovky pritlačením smerom nadol, až kým adaptér nezapadne na svoje miesto.
- Keď ste si istý, že je adaptér pripevnený na liekovku, odnámte z neho obal.
- Jemne položte injekčnú liekovku s adaptérom na čistú pracovnú plochu. Dávajte pozor, aby liekovka nespadla. **NEDOTÝKAJTE SA** adaptéra na injekčnú liekovku.

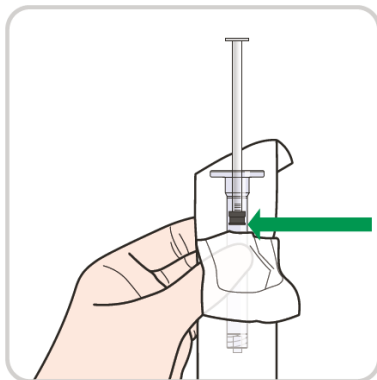


- Pripravte injekčnú striekačku tak, že čiastočne pootvoríte obal, v ktorom sa nachádza, a to na konci, ktorý je bližšie k bielemu piestu striekačky.
- Pootvorte priesvitný obal striekačky tak, aby ste odkryli jej biely piest, ale nevyberajte striekačku z obalu.
- Uchopte striekačku za neodkrytú časť a **POMALY** vytiahajte 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 neskoršom kroku.

- **NEVYTIAHNITE** biely piest úplne von zo striekačky.

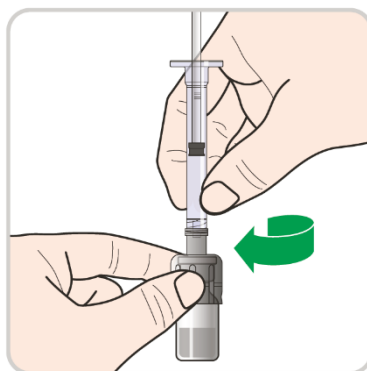
POZNÁMKA:

Ak úplne vytiahnete biely piest von zo striekačky, odhod'te striekačku a požiadajte svojho poskytovateľa lieku Imraldi o náhradu. **NEVKLADAJTE** biely piest naspäť do striekačky.

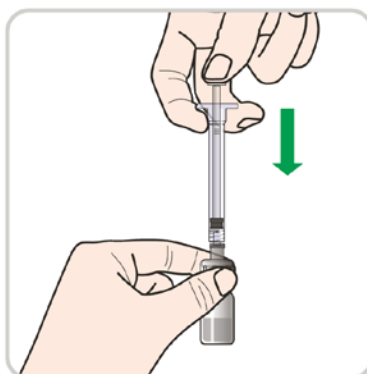


Dávka + 0,1 ml

- **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 zakrúčajte striekačku v smere hodinových ručičiek, až kým nebude zakrútená napevno. **NEPRETOČTE** závit.

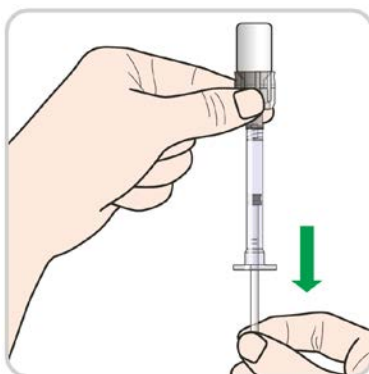


- Uchopte injekčnú liekovku a stlačte biely piest striekačky úplne nadol. Tento krok je dôležitý na odobratie presnej dávky. Držte biely piest striekačky zatlačený a otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom.

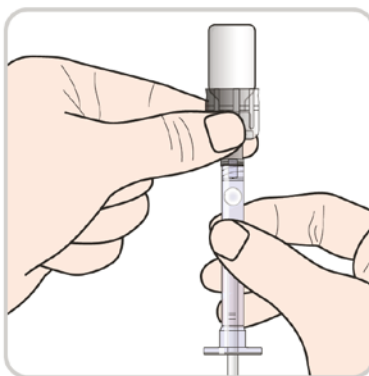


- **POMALY** vytáhnite biely piest o 0,1 ml nad predpísanú dávku. Je to dôležité na odobratie presnej dávky. Objem predpísanej dávky nastavíte v kroku 4 (Príprava dávky). Ak je predpísaná

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 v kroku 4 (Príprava dávky).

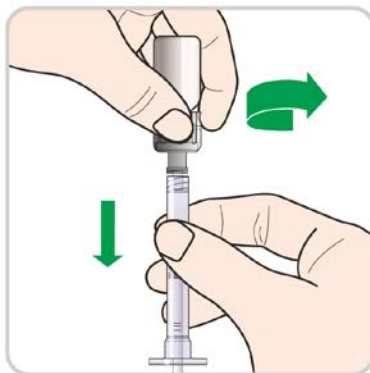


- Ak stále vidíte nejaké vzduchové bubliny alebo vzduchové medzery v tekutom lieku v striekačke, môžete zopakovať tento proces až 3-krát. **NETRASTE** injekčnou striekačkou.

POZNÁMKA:

Ak úplne vytiahnete biely piest von zo striekačky, odhod'te striekačku a požiadajte svojho poskytovateľa lieku Imraldi 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.



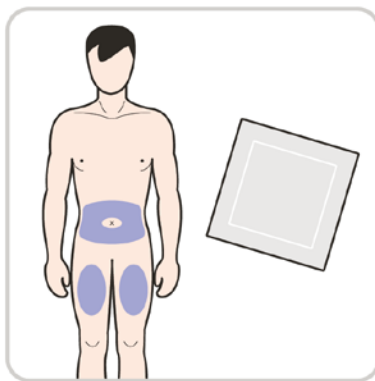
- Ak v blízkosti špičky striekačky spozorujete veľkú vzduchovú bublinu alebo vzduchovú medzeru, **POMALY** vtlačajte biely piest do striekačky, až kým sa v špičke striekačky neobjaví tekutina. **NEVTLAČTE** biely piest za hranicu, určujúcu dávku.
- Ak je napríklad predpísaná dávka 0,5 ml, **NEVTLAČTE** 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 rukou uchopíte obal s injekčnou ihlou, žltou spojovacou časťou ihly nadol.
- Držte striekačku špičkou nahor, zasunúť 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

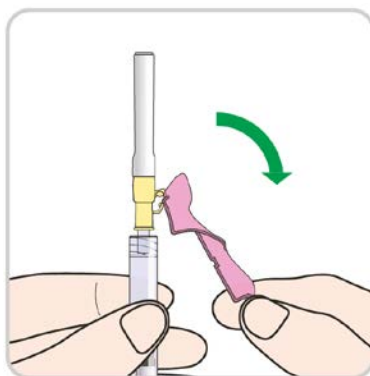
- Vyberte miesto na stehne alebo na bruchu (okrem oblasti okolo pupka). **NEAPLIKUJTE** injekciu na rovnaké miesto, ako pri predchádzajúcej injekcii.
- Nové miesto injekcie má byť vzdialené najmenej 3 cm od posledného miesta injekcie.



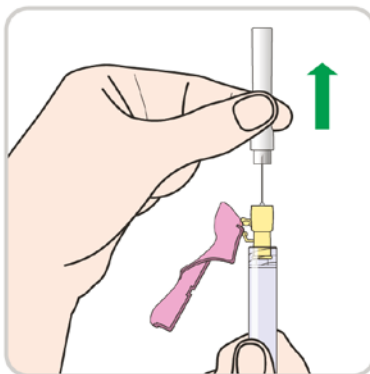
- **NEPODÁVAJTE** injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, s podliatinou, zjazvená, šupinatá alebo s červenými škvrnami. Môžu to byť známky infekcie, a preto by ste sa mali poradiť s lekárom.
- Aby ste znížili riziko infekcie, utrite miesto injekcie ďalším alkoholom napusteným tampónom. **NEDOTÝKAJTE** 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.

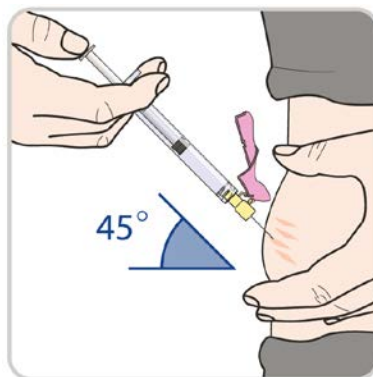


- Injekčná ihla je čistá.
- **NEDOTÝKAJTE SA** injekčnej ihly.
- Po odstránení priehľadného puzdra ihly **NESMIETE** striekačku položiť.
- **NEDÁVAJTE** priehľadné puzdro naspäť na ihlu.
- Držte striekačku vo výške očí ihlou nahor, aby ste dobre videli na jej obsah. Dávajte pozor, aby ste si nevstrekli tekutý liek do oka.
- Znovu skontrolujte predpísané množstvo lieku.

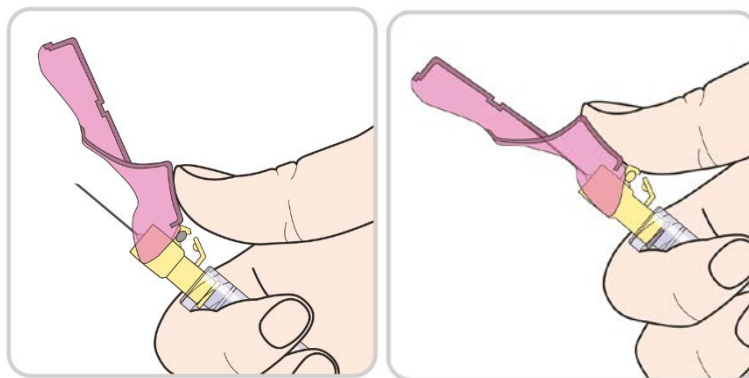
- Jemne vtlačajte biely piest do striekačky, až kým striekačka nebude obsahovať predpísané množstvo tekutiny. Nadbytočná tekutina môže vytečť ihlou počas vtlačania bieleho piesta striekačky. **NEUTIERAJTE** injekčnú ihlu alebo striekačku.

5) Podanie injekcie lieku Imraldi

- Voľnou rukou jemne uchopíte očistené miesto kože a pevne ho pridržíte.
- Druhou rukou podržte striekačku pod 45° uhlom ku koži.
- Rýchlým, krátkym pohybom vtlačte ihlu úplne do kože.
- Uvoľnite kožu, ktorú ste držali.
- Stlačte biely piest striekačky a vstriknite tekutý liek, kým sa striekačka nevyprázdni.
- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože pod rovnakým uhlom, ako ste ju vpichli.



- Jemne prevráťte ružové puzdro 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 náplast.

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, injekčná liekovka a adaptér na injekčnú liekovku sa **NIKDY NESMÚ** opätovne použiť.
- Túto špeciálnu nádobu vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Všetky ostatné použité predmety odhoďte do bežného domáceho odpadu.

Písomná informácia pre používateľa

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám tiež dá Informačnú kartu pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby liekom Imraldi a počas liečby liekom Imraldi. Majte túto Informačnú kartu pre pacienta vždy pri sebe počas liečby a 4 mesiace po vašej poslednej injekcii Imraldi (alebo poslednej injekcii Imraldi vášho dieťaťa).
- 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 Imraldi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imraldi
3. Ako používať Imraldi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imraldi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Imraldi a na čo sa používa

Imraldi obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý účinkuje na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Imraldi je určený na liečbu:

- reumatoidnej artritídy,
- polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy,
- artritídy spojenej s entezitídou,
- ankylozujúcej spondylitídy,
- axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
- psoriatickej artritídy,
- psoriázy,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnovej choroby,
- ulceróznej kolitídy a
- neinfekčnej uveitídy.

Liečivo v lieku Imraldi, adalimumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Väzbou na TNF α znižuje Imraldi zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Imraldi sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú aktívnu reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Imraldi.

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

Imraldi môže spomaliť poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšiť fyzické funkcie.

Imraldi sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár považuje metotrexát za nevhodný, môže sa podávať len samotný Imraldi.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne prvýkrát prejavia už v detstve.

Imraldi 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. Pacienti najprv môžu dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, pacienti dostanú na liečbu ich polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Imraldi.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

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

Imraldi sa používa na liečbu ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Imraldi.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Imraldi sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Imraldi môže spomaliť poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšiť fyzickú funkciu.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, vločkovité, zrohovatené škvrny na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Imraldi sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Imraldi sa používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo viac, 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 dlhodobé a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Imraldi sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Imraldi môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete Imraldi.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Imraldi 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 tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Imraldi.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Imraldi sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte ulceróznú kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Imraldi.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce určité časti oka.

Imraldi 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). Imraldi pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imraldi

Nepoužívajte Imraldi

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy (pozri "Upozornenia a opatrenia"). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- ak máte stredne 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

Predtým, ako začnete používať Imraldi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Alergické reakcie

- Ak máte **alergické reakcie** s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Imraldi a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú **infekciu**, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Imraldi. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby liekom Imraldi môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc znížená. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami, iné oportúnne infekcie (neobvyklé infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom) a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu tieto infekcie ohrozovať váš život. 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 liekom Imraldi.

Tuberkulóza

- Pretože sa u pacientov liečených liekom Imraldi vyskytli prípady **tuberkulózy**, lekár vás pred začiatkom liečby liekom Imraldi vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej Informačnej karty 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.

Cestovanie/opakujúca sa infekcia

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste bývali alebo cestovali do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom **vírusu hepatitídy B (HBV)**, ak máte aktívnu infekciu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Imraldi môže reaktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Vek viac ako 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby liekom Imraldi náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby liekom Imraldi mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte mať **chirurgický alebo stomatologický zákrok**, povedzte svojmu lekárovi, že používate Imraldi. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie **demyelinizačné ochorenie** (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Imraldi. Ak máte príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité **vakcíny** obsahujú oslabené alebo živé formy baktérií alebo vírusov spôsobujúce ochorenia a tieto vakcíny sa nemajú podávať počas používania lieku Imraldi. Overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa u detí podľa možnosti, podali všetky plánované očkovania pre ich vek predtým, ako začnú liečbu liekom Imraldi. Ak dostávate Imraldi počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Imraldi, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte **mierne srdcové zlyhanie** a ste liečený liekom Imraldi, musí lekár 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 používať Imraldi.

Horúčka, modriny, krvácanie alebo bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek na boj proti infekciám alebo na pomoc zastavenia krvácania. Ak dostanete **horúčku**, ktorá pretrváva, alebo ak sa vám tvoria **modriny** alebo veľmi ľahko **krvácate** alebo ste veľmi **bledý**, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní lieku Imraldi alebo iných TNF α blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov **rakoviny**. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú **lymfóm** (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate Imraldi, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Imraldi, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprin alebo merkaptopurín. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s liekom Imraldi azatioprin alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov používajúcich Imraldi zaznamenali prípady **nemelanómovej rakoviny kože**. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenia kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) sa pri liečbe iným TNF α blokátorom hlásili prípady **rakoviny, inej ako lymfóm**. Ak máte CHOCOP alebo ak ste silný fajčiar, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF α blokátorom.

Lupusu podobný syndróm

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

Deti a dospievajúci

- Nedávajte Imraldi deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.
- Ak sa odporúčajú dávky iné než 40 mg, nepoužívajte 40 mg naplnenú injekčnú striekačku.

Iné lieky a Imraldi

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

Imraldi sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Nepoužívajte Imraldi s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinru 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 injekcie Imraldi.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Imraldi sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Imraldi sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Imraldi 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 Imraldi ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Imraldi môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní lieku Imraldi sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Imraldi obsahuje sodík

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

3. Ako používať Imraldi

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

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Imraldi sú dostupné len ako 40 mg dávka. Preto nie je možné podať naplnenú injekčnú striekačku ani naplnené pero Imraldi pediatrickým pacientom, ktorí

vyžadujú menej ako plnú 40 mg dávku. Ak je potrebná alternatívna dávka, majú sa použiť iné liekové formy poskytujúce takúto možnosť.

Imraldi 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 liekom Imraldi sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Imraldi.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s liekom Imraldi 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 Imraldi je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi 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 Imraldi je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi je 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí so psoriázou

Obvyklé dávkovanie Imraldi 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 liekom Imraldi pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže váš lekár zvýšiť dávku 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 Imraldi 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 Imraldi 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 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 Imraldi 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 táto dávka nie je dostatočne účinná, na dávku Imraldi 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávku 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, dávku 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Imraldi 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), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi pre dospelých s neinfekčnou uveitídou 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. Injekcie lieku Imraldi si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania lieku Imraldi pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 podávania

Imraldi sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou). Pokyny ma použitie nájdete v časti 7.

Ak použijete viac lieku Imraldi, ako máte

Ak ste si náhodne podali Imraldi častejšie, ako máte, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu skladačku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Imraldi

Ak si zabudnete dať injekciu, máte si podať nasledujúcu dávku lieku Imraldi 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 Imraldi

Rozhodnutie prestať používať Imraldi prekonzultujte so svojim lekárom. Po ukončení používania sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek 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 alebo dlhšie po poslednej injekcii Imraldi.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto príznakov, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie,
- opuchnutá tvár, ruky, nohy,
- problémy s dýchaním, prehltaním,
- 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,
- opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí,
- 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 adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia),
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc),
- bolesť hlavy,
- abdominálna bolesť (bolesť brucha),
- nevoľnosť a vracanie,
- vyrážka,
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- črevné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu),
- infekcie ucha,
- infekcie v ústach (vrátane infekcie zubov a oparu na perách),
- infekcie reprodukčného systému,
- infekcie močového ústrojenstva,

- mykotické infekcie,
- infekcie kĺbov,
- nezhubné nádory,
- rakovina kože,
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie),
- dehydratácia (odvodnenie organizmu),
- výkyvy nálady (vrátane depresie),
- úzkosť,
- poruchy spánku,
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť,
- migréna,
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh),
- poruchy zraku,
- zápal oka,
- zápal očného viečka a opuch oka,
- vertigo (pocit točenia hlavy),
- pocit rýchleho tlkotu srdca,
- vysoký krvný tlak,
- návaly horúčavy,
- hematóm (pevný opuch s krvnou zrazeninou),
- kašeľ,
- astma,
- dýchavičnosť,
- krvácanie do tráviaceho traktu,
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy),
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu),
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst),
- svrbenie,
- svrbivá vyrážka,
- tvorba modrín,
- zápal kože (napr. ekzém),
- lámanie nechťov na rukách a nohách,
- zvýšené potenie,
- vypadávanie vlasov,
- vznik alebo zhoršenie psoriázy,
- svalové kŕče,
- krv v moči,
- ťažkosti s obličkami,
- bolesť na hrudníku,
- edém (nahromadenie tekutiny v tele, ktoré spôsobí opuch postihnutého tkaniva),
- horúčka,
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám),
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),
- infekcie oka,
- bakteriálne infekcie,
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva),
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (druh kožného nádoru),

- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako ochorenie nazývané sarkoidóza),
- vaskulitída (zápal krvných ciev),
- trasenie,
- neuropatia (poškodenie nervov),
- mozgová príhoda,
- strata sluchu, hučanie v ušiach,
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca,
- 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, žlčnikové kamene,
- stukovatenie pečene (nahromadenie tuku v bunkách 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 1 000 osôb):

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň),
- ťažká alergická reakcia so šokom,
- skleróza multiplex,
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu vedúceho k oku, Guillainov-Barrého syndróm, ochorenie, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela),
- zastavenie činnosti srdca,
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc),
- perforácia (prederavenie) čreva,
- hepatitída (zápal pečene),
- 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),
- opuch tváre súvisiaci s alergickými reakciami,
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka),
- lupusu podobný syndróm,
- angioedém (lokalizovaný opuch kože),
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá 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 adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- 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 sa postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- 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 Imraldi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatuľky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Imraldi uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 31 dní - určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, musíte ju použiť do 31 dní alebo zlikvidovať, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky. Zaznamenajte si dátum, kedy ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imraldi obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, kyselina jantárová, dibázický sukcinát sodný, histidín, monohydrát chloridu histidínu, manitol, polysorbát 20 a voda na injekcie.

Ako Imraldi vyzerá a obsah balenia

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako 0,4 ml číreho až opalizujúceho a bezfarebného až svetlohnedého roztoku.

Imraldi je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek (sklo typu I) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly, gumeným piestom, piestnicou, bezpečnostným štítom a pätkou na prsty na použitie pacientom a 2, 2, 4 príp. 6 alkoholom napustenými tampónmi v balení.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

Výrobca

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandsko

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

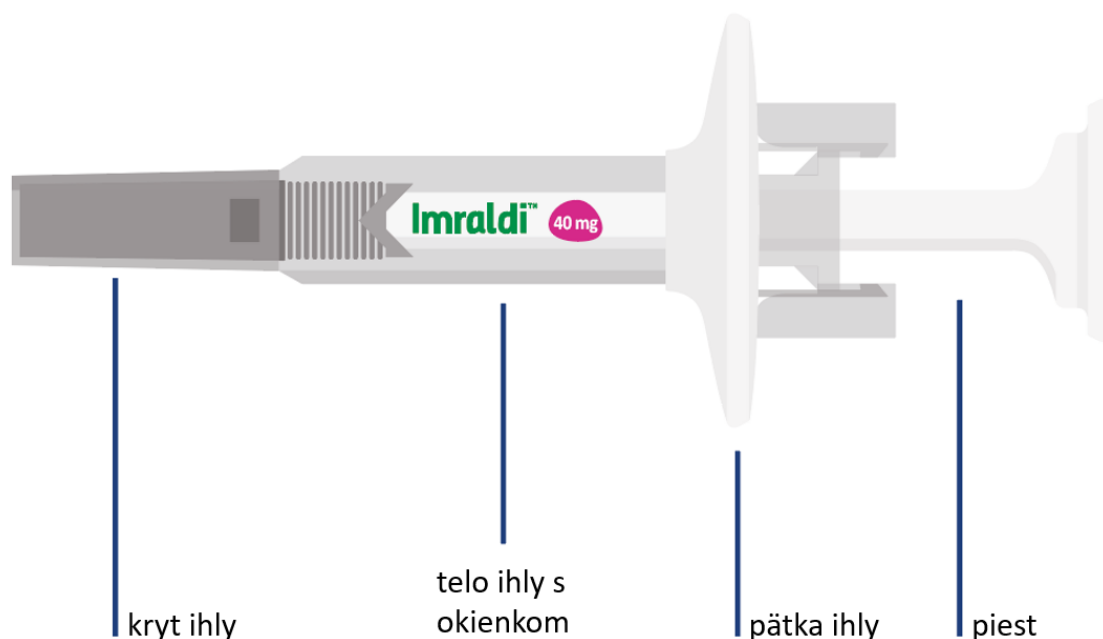
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

Dôkladne dodržiavajte tieto pokyny na použitie a rýchlo si zvyknete na podávanie injekcie s istotou.

- Predtým, ako si začnete podávať injekcie, sa opýtajte lekára alebo zdravotnej sestry, aby vám ukázali, ako používať vašu naplnenú injekčnú striekačku. Váš lekár alebo zdravotná sestra majú zaistiť, aby ste vedeli správne používať vašu striekačku.

Vaša jednodávková naplnená injekčná striekačka



Potom, ako stlačíte piest úplne nadol, sa ihla stiahne, aby sa zabránilo poraneniu pichnutím ihlou.

Starostlivosť o naplnenú injekčnú striekačku

Uchovávanie injekčnej striekačky

- Injekčnú striekačku uchovávajte v chladničke, ale nie v mrazničke.
- Injekčnú striekačku uchovávajte v jej škatuli a chráňte pred svetlom.
- Injekčnú striekačku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Likvidácia injekčnej striekačky

- Injekčnú striekačku použite len raz. Injekčnú striekačku nepoužívajte nikdy opätovne.
- Vyhod'te použitú injekčnú striekačku do špeciálnej nádoby podľa pokynov vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Upozornenia

- Ak vám injekčná striekačka spadla s NASADENÝM krytom môžete ju použiť.
Ak vám injekčná striekačka spadla s OTVORENÝM krytom, nepoužívajte ju. Ihla môže byť znečistená alebo poškodená.
- Poškodenú injekčnú striekačku nepoužívajte.

Starostlivosť o miesto podania injekcie

- Na podanie injekcie zvol'te miesto s tukovou vrstvou:
Miesta s tukovou vrstvou, ako napríklad na bruchu, sú najlepšimi miestami na podanie injekcie. Miesta s tukovou vrstvou sa ľahšie zovrú medzi prstami a sú vhodné na správne vpichnutie injekcie.

- Zakaždým použite iné miesto na injekciu:
Pri výbere miesta na injekciu si vyberte oblasť, ktorú ste v nedávnom čase ešte nepoužili, aby ste zabránili bolesti a modrinám.
- Stlačte pomaly piest:
Niekedy môže byť rýchla injekcia bolestivá. Ak stlačíte piest injekčnej striekačky pomaly, môžete tým urobiť injekciu menej bolestivou.

Ako podať injekciu naplnenou injekčnou striekačkou

1. Pripravte si pomôcky



Položte naplnenú injekčnú striekačku a alkoholom napustené tampóny na čistý, suchý povrch.

- Nezabudnite si umyť ruky!
- Ešte neodstraňujte kryt!

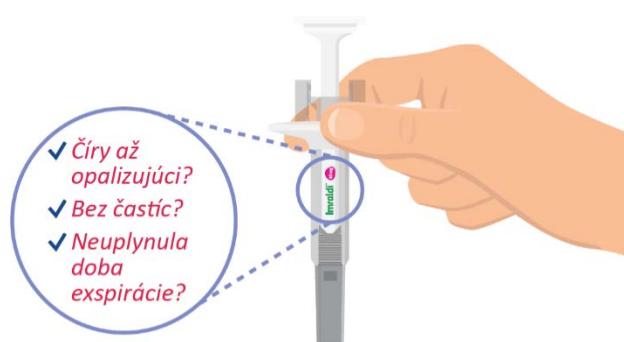
2. Počkajte 15 - 30 minút



Počkajte 15 - 30 minút, kým vaša naplnená injekčná striekačka nedosiahne izbovú teplotu, čo pomôže znížiť bolesť počas injekcie.

- Ešte neodstraňujte kryt!

3. Skontrolujte liek a dátum expirácie

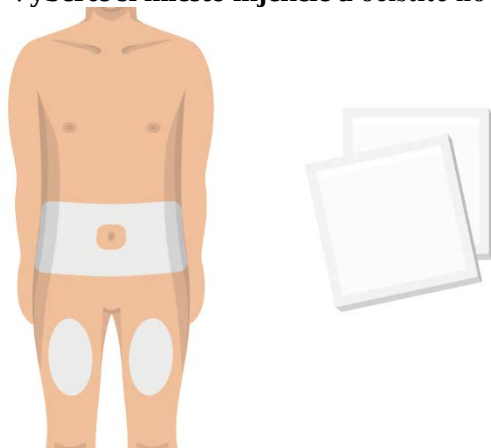


Vždy sa uistite, že je liek číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý, bez častíc a neuplynul dátum expirácie. Ak váš liek nie je číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý, obsahuje častice alebo uplynul dátum expirácie, nepoužite ho.

Môžete uvidieť 1 alebo viacero vzduchových bubliniek, to je v poriadku. Nie je dôvod ju odstraňovať.

- Ešte neodstraňujte kryt!

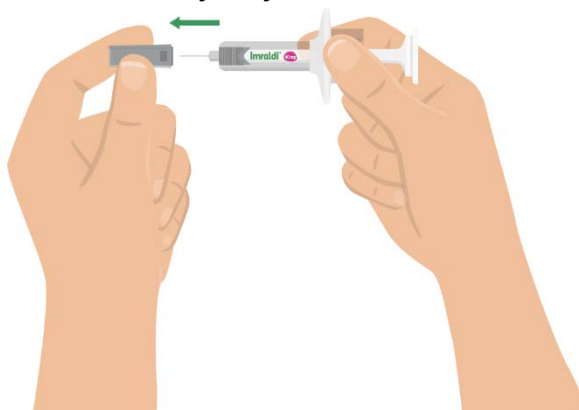
4. Vyberte si miesto injekcie a očistite ho



Vyberte miesto injekcie na vašom tele. Najlepšie sú brucho (okrem oblasti okolo pupku) alebo stehná. Očistite miesto podania injekcie alkoholom napusteným tampónom. Oblasti sa pred podaním injekcie už nedotýkajte.

- Vyhnite sa oblastiam kože, kde sú modriny, jazvy, šupiny alebo červené fľaky.

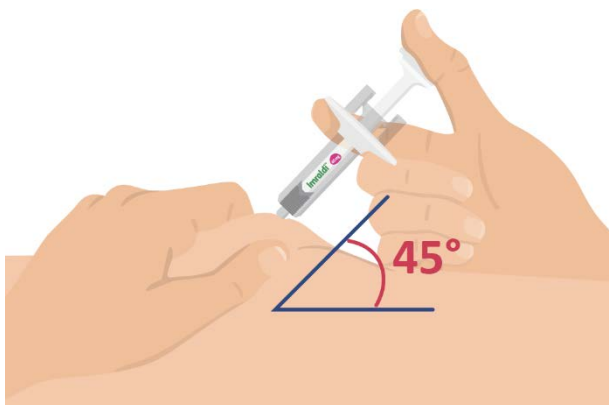
5. Stiahnite kryt ihly



Opatrne stiahnite kryt ihly.

Zvyčajne uvidíte z ihly uniknúť zopár kvapiek. Ak kryt ihly stiahnete predtým, ako ste pripravený na injekciu, **nedávajte ho späť**. To môže zohnúť alebo poškodiť ihlu. Môžete sa omylom pichnúť alebo vyplytvať liek.

6. Zovrite kožu a vpichnete ihlu



Jemne zovrite kožu a ihlu úplne vpichnete pod približne 45 stupňovým uhlom.

7. Stlačte piest úplne nadol

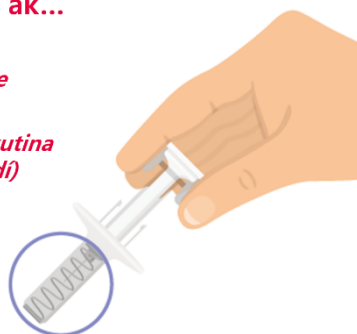


Držte injekčnú striekačku pevne a stlačte piest úplne nadol. Potom zdvihnite palec a nechajte ihlu, aby sa vtiahla do tela injekčnej striekačky.

8. Odstráňte injekčnú striekačku a zlikvidujte ju

Dostali ste dávku ak...

- ✓ *sa ihla vtiahla*
- ✓ *piest sa stlačil úplne nadol*
- ✓ *neunikla žiadna tekutina (malá kvapka nevadí)*



Vytiahnite injekčnú striekačku smerom od kože.

Po podaní injekcie Imraldi sa ubezpečte, že sa ihla vtiahla a použítú injekčnú striekačku hneď vyhodíte do špeciálnej nádoby, ako vás poučil váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik.

- Nie ste si istí, či ste dostali dávku? Kontaktujte vášho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Písomná informácia pre používateľa

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám tiež dá Informačnú kartu pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby liekom Imraldi a počas liečby liekom Imraldi. Majte túto Informačnú kartu pre pacienta vždy pri sebe počas liečby a 4 mesiace po vašej poslednej injekcii Imraldi (alebo poslednej injekcii Imraldi vášho dieťaťa).
- 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 Imraldi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imraldi
3. Ako používať Imraldi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imraldi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Imraldi a na čo sa používa

Imraldi obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý účinkuje na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Imraldi je určený na liečbu:

- reumatoidnej artritídy,
- polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy,
- artritídy spojenej s entezitídou,
- ankylozujúcej spondylitídy,
- axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
- psoriatickej artritídy,
- psoriázy,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnovej choroby,
- ulceróznej kolitídy a
- neinfekčnej uveitídy.

Liečivo v lieku Imraldi, adalimumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Väzbou na TNF α znižuje Imraldi zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Imraldi sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú aktívnu reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Imraldi.

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

Imraldi môže spomaliť poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšiť fyzické funkcie.

Imraldi sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár považuje metotrexát za nevhodný, môže sa podávať len samotný Imraldi.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne prvýkrát prejavia už v detstve.

Imraldi 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. Pacienti najprv môžu dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, pacienti dostanú na liečbu ich polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Imraldi.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

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

Imraldi sa používa na liečbu ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Imraldi.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Imraldi sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Imraldi môže spomaliť poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšiť fyzickú funkciu.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, vločkovité, zrohovatené škvrny na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Imraldi sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Imraldi sa používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo viac, 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 dlhodobé a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Imraldi sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Imraldi môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete Imraldi.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Imraldi 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 tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Imraldi.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Imraldi sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte ulceróznú kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky neúčinkujú v dostatočnej miere, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Imraldi.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce určité časti oka.

Imraldi 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). Imraldi pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imraldi

Nepoužívajte Imraldi

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- ak máte stredne 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

Predtým, ako začnete používať Imraldi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

Alergické reakcie

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

Infekcie

- Ak máte nejakú **infekciu**, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Imraldi. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby liekom Imraldi 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, iné oportúnne infekcie (neobvyklé infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom) a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu tieto infekcie ohrozovať váš život. 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 liekom Imraldi.

Tuberkulóza

- Pretože sa u pacientov liečených liekom Imraldi vyskytli prípady **tuberkulózy**, lekár vás pred začiatkom liečby liekom Imraldi vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej Informačnej karty 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.

Cestovanie/opakujúca sa infekcia

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste bývali alebo cestovali do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom **vírusu hepatitídy B (HBV)**, ak máte aktívnu infekciu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Imraldi môže reaktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Vek viac ako 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby liekom Imraldi náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby liekom Imraldi mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte mať **chirurgický alebo stomatologický zákrok**, povedzte svojmu lekárovi, že používate Imraldi. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie **demyelinizačné ochorenie** (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Imraldi. Ak máte príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité **vakcíny** obsahujú oslabené alebo živé formy baktérií alebo vírusov spôsobujúce ochorenia a tieto vakcíny sa nemajú podávať počas používania lieku Imraldi. Overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa u detí podľa možnosti, podali všetky plánované očkovania pre ich vek predtým, ako začnú liečbu liekom Imraldi. Ak dostávate Imraldi počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Imraldi, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte **mierne srdcové zlyhanie** a ste liečený liekom Imraldi, musí lekár 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 používať Imraldi.

Horúčka, modriny, krvácanie alebo bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek na boj proti infekciám alebo na pomoc zastavenia krvácania. Ak dostanete **horúčku**, ktorá pretrváva, alebo ak sa vám tvoria **modriny** alebo veľmi ľahko **krvácate** alebo ste veľmi **bledý**, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní lieku Imraldi alebo iných TNF α blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov **rakoviny**. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú **lymfóm** (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate Imraldi, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Imraldi, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprin alebo merkaptopurín. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s liekom Imraldi azatioprin alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov používajúcich Imraldi zaznamenali prípady **nemelanómovej rakoviny kože**. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenia kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) sa pri liečbe iným TNF α blokátorom hlásili prípady **rakoviny, inej ako lymfóm**. Ak máte CHOCOP alebo ak ste silný fajčiar, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF α blokátorom.

Lupusu podobný syndróm

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

Deti a dospievajúci

- Nedávajte Imraldi deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.
- Ak sa odporúčajú dávky iné než 40 mg, nepoužívajte 40 mg naplnené pero.

Iné lieky a Imraldi

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

Imraldi sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Nepoužívajte Imraldi s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinru 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 injekcie Imraldi.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Imraldi sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Imraldi sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Imraldi 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 Imraldi ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Imraldi môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní lieku Imraldi sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Imraldi obsahuje sodík

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

3. Ako používať Imraldi

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

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Imraldi sú dostupné len ako 40 mg dávka. Preto nie je možné podať naplnenú injekčnú striekačku ani naplnené pero Imraldi pediatrickým pacientom, ktorí

vyžadujú menej ako plnú 40 mg dávku. Ak je potrebná alternatívna dávka, majú sa použiť iné liekové formy poskytujúce takúto možnosť.

Imraldi 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 liekom Imraldi sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Imraldi.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s liekom Imraldi 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 Imraldi je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi 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 Imraldi je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Imraldi 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 liekom Imraldi pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže váš lekár zvýšiť dávku 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 Imraldi 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 Imraldi 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 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 lieku Imraldi je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorých nasleduje 40 mg podávaných každý druhý týždeň začínajúc po uplynutí jedného týždňa. Ak dávka Imraldi 40 mg každý druhý týždeň nie je dostatočne účinná, lekár vám môže dávku 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 o nasledujúce 2 týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr a potom 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže váš lekár dávku 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 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, 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. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár dávku zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Imraldi 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), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, 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 úvodná dávka Imraldi 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 Imraldi 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 v úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie lieku Imraldi si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania lieku Imraldi pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 podávania

Imraldi sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou). Pokyny ma použitie nájdete v časti 7.

Ak použijete viac lieku Imraldi, ako máte

Ak ste si náhodne podali Imraldi častejšie, ako máte, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu skladačku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Imraldi

Ak si zabudnete dať injekciu, máte si podať nasledujúcu dávku lieku Imraldi 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 Imraldi

Rozhodnutie prestať používať Imraldi prekonzultujte so svojim lekárom. Po ukončení používania sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek 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 alebo dlhšie po poslednej injekcii Imraldi.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto príznakov, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie,
- opuchnutá tvár, ruky, nohy,
- problémy s dýchaním, prehltaním,
- 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,
- opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí,
- 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 adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia),
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc),
- bolesť hlavy,
- abdominálna bolesť (bolesť brucha),
- nevoľnosť a vracanie,
- vyrážka,
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- črevné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu),
- infekcie ucha,
- infekcie v ústach (vrátane infekcie zubov a oparu na perách),
- infekcie reprodukčného systému,
- infekcie močového ústrojenstva,
- mykotické infekcie,

- infekcie kĺbov,
- nezhubné nádory,
- rakovina kože,
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie),
- dehydratácia (odvodnenie organizmu),
- výkyvy nálady (vrátane depresie),
- úzkosť,
- poruchy spánku,
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť,
- migréna,
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh),
- poruchy zraku,
- zápal oka,
- zápal očnému viečka a opuch oka,
- vertigo (pocit točenia hlavy),
- pocit rýchleho tlkotu srdca,
- vysoký krvný tlak,
- návaly horúčavy,
- hematóm (pevný opuch s krvnou zrazeninou),
- kašeľ,
- astma,
- dýchavičnosť,
- krvácanie do tráviaceho traktu,
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy),
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu),
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst),
- svrbenie,
- svrbivá vyrážka,
- tvorba modrín,
- zápal kože (napr. ekzém),
- lámanie nechťov na rukách a nohách,
- zvýšené potenie,
- vypadávanie vlasov,
- vznik alebo zhoršenie psoriázy,
- svalové kŕče,
- krv v moči,
- ťažkosti s obličkami,
- bolesť na hrudníku,
- edém (nahromadenie tekutiny v tele, ktoré spôsobí opuch postihnutého tkaniva),
- horúčka,
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám),
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),
- infekcie oka,
- bakteriálne infekcie,
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva),
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (druh kožného nádoru),
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako ochorenie nazývané sarkoidóza),

- vaskulitída (zápal krvných ciev),
- trasenie,
- neuropatia (poškodenie nervov),
- mozgová príhoda,
- strata sluchu, hučanie v ušiach,
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca,
- 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, žlčnikové kamene,
- stukovatenie pečene (nahromadenie tuku v bunkách 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 1 000 osôb):

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň),
- ťažká alergická reakcia so šokom,
- skleróza multiplex,
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu vedúceho k oku, Guillainov-Barrého syndróm, ochorenie, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela),
- zastavenie činnosti srdca,
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc),
- perforácia (prederavenie) čreva,
- hepatitída (zápal pečene),
- 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),
- opuch tváre súvisiaci s alergickými reakciami,
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka),
- lupusu podobný syndróm,
- angioedém (lokalizovaný opuch kože),
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá 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 adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- 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 sa postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- 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 Imraldi

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatuľky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivé naplnené pero Imraldi uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 31 dní - určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, musíte ho použiť do 31 dní alebo zlikvidovať, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, kedy 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 Imraldi obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, kyselina jantárová, dibázický sukcinát sodný, histidín, monohydrát chloridu histidínu, manitol, polysorbát 20 a voda na injekcie.

Ako Imraldi vyzerá a obsah balenia

Imraldi 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako 0,4 ml číreho až opalizujúceho a bezfarebného až svetlohnedého roztoku.

Imraldi je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 2, 4 alebo 6 naplnených pier obsahujúcich naplnenú injekčnú striekačku (sklo typu I) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly, gumeným piestom na použitie pacientmi a 2, 2, 4 príp. 6 alkoholom napustenými tampónmi v balení.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

Výrobca

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandsko

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

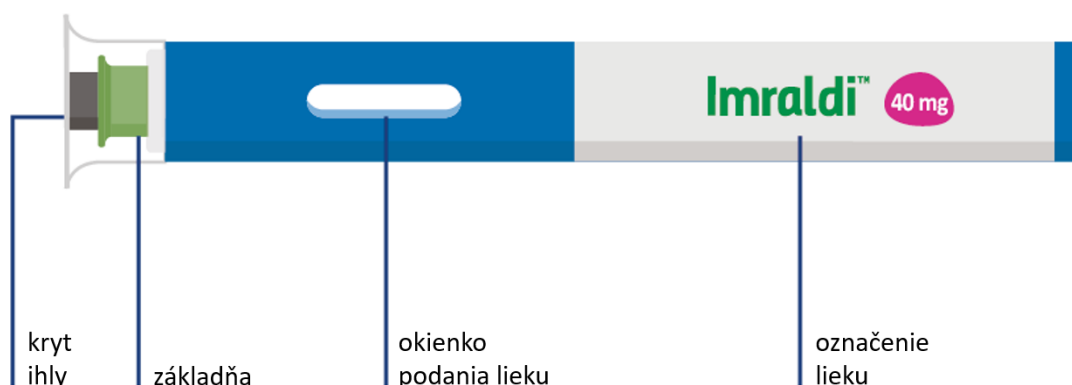
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

Dôkladne dodržiavajte tieto pokyny na použitie a rýchlo si zvyknete na podávanie injekcie s istotou.

- Predtým, ako si začnete podávať injekcie, sa opýtajte lekára alebo zdravotnej sestry, aby vám ukázali, ako používať vaše naplnené pero. Váš lekár alebo zdravotná sestra majú zaistiť, aby ste vedeli správne používať vaše pero.

Vaše jednodávkové naplnené pero



Na vašom naplnenom pere sa nenachádza žiadne tlačidlo.

Ihla je skrytá pod zelenou základňou. Keď naplnené pero silno pritlačíte na vašu kožu, injekcia sa začne automaticky.

Starostlivosť o naplnené pero

Uchovávanie pera

- Pero uchovávať v chladničke, ale nie v mrazničke.
- Pero uchovávať v jeho škatuli a chrániť pred svetlom.
- Pero uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Likvidácia pera

- Pero použite len raz. Pero nepoužívajte nikdy opätovne.
- Vyhod'te použité pero do špeciálnej nádoby podľa pokynov vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Upozornenia

- Ak vám pero spadlo s NASADENÝM krytom môžete ho použiť.
Ak vám pero spadlo s OTVORENÝM krytom, nepoužívajte ho. Ihla môže byť znečistená alebo poškodená.
- Poškodené pero nepoužívajte.

Starostlivosť o miesto podania injekcie

- Na podanie injekcie zvol'te miesto s tukovou vrstvou:
Miesta s tukovou vrstvou, ako napríklad na bruchu, sú najlepšimi miestami na podanie injekcie.
Miesta s tukovou vrstvou sú vhodné na správne vpichnutie injekcie.
- Zakaždým použite iné miesto na injekciu:
Pri výbere miesta na injekciu si vyberte oblasť, ktorú ste v nedávnom čase ešte nepoužili, aby ste zabránili bolesti a modrinám.

Ako podať injekciu naplneným perom

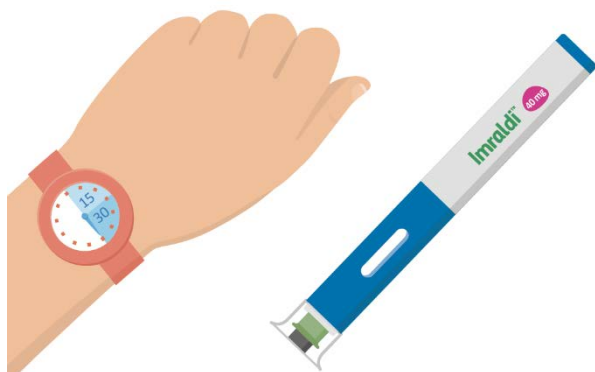
1. Pripravte si pomôcky



Položte naplnené pero a alkoholom napustené tampóny na čistý, suchý povrch.

- Nezabudnite si umyť ruky!
- Ešte neodstraňujte kryt!

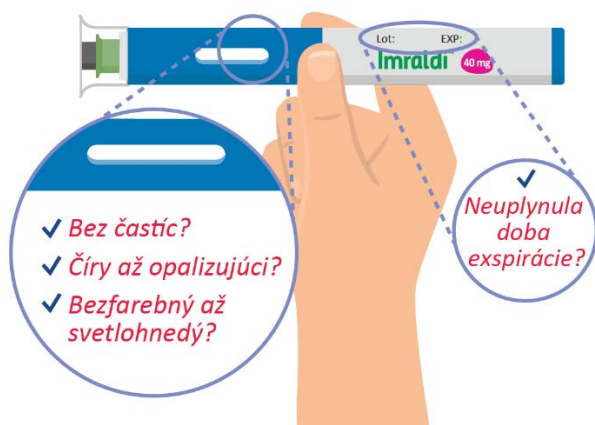
2. Počkajte 15 - 30 minút



Počkajte 15 - 30 minút, kým vaše naplnené pero nedosiahne izbovú teplotu, čo pomôže znížiť bolesť počas injekcie.

- Ešte neodstraňujte kryt!

3. Skontrolujte liek a dátum expirácie

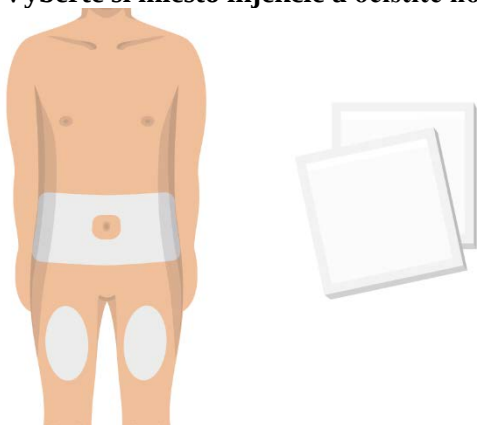


Vždy sa uistite, že je liek číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý, bez častíc a neuplynul dátum expirácie. Ak váš liek nie je číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý, obsahuje častice alebo uplynul dátum expirácie, nepoužite ho.

Môžete vidieť 1 alebo viacero vzduchových bubliniek, to je v poriadku. Nie je dôvod ju odstraňovať.

- Ešte neodstraňujte kryt!

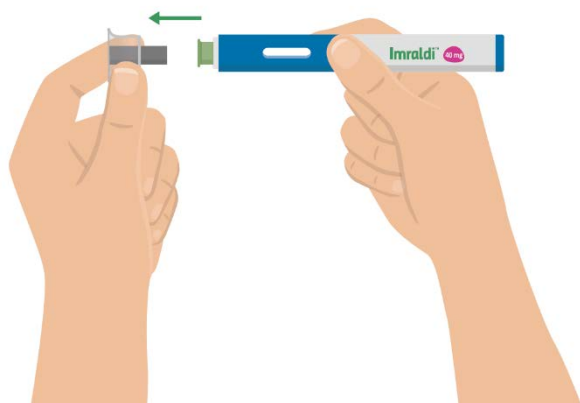
4. Vyberte si miesto injekcie a očistite ho



Vyberte miesto injekcie na vašom tele. Najlepšie sú brucho (okrem oblasti okolo pupku) alebo stehná. Očistite miesto podania injekcie alkoholom napusteným tampónom. Oblasti sa pred podaním injekcie už nedotýkajte.

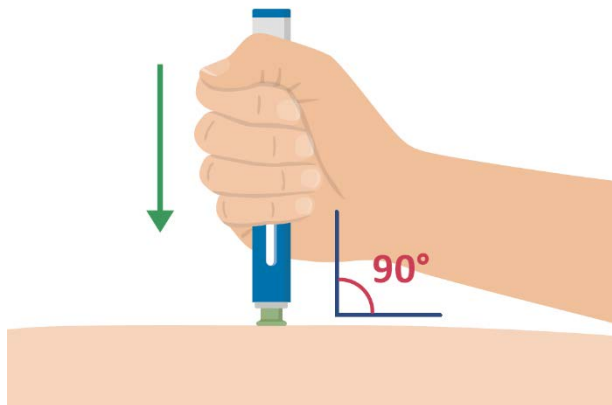
- Vyhnite sa oblastiam kože, kde sú modriny, jazvy, šupiny alebo červené fľaky.

5. Stiahnite priesvitný kryt ihly



Opatrne stiahnite priesvitný kryt ihly s kovovým stredom z pera. Zvyčajne uvidíte z ihly uniknúť zopár kvapiek. Ak kryt ihly stiahnete predtým, ako ste pripravený na injekciu, **nedávajte ho späť**. To môže zohnúť alebo poškodiť ihlu. Môžete sa omylom pichnúť alebo vyplytvať liek.

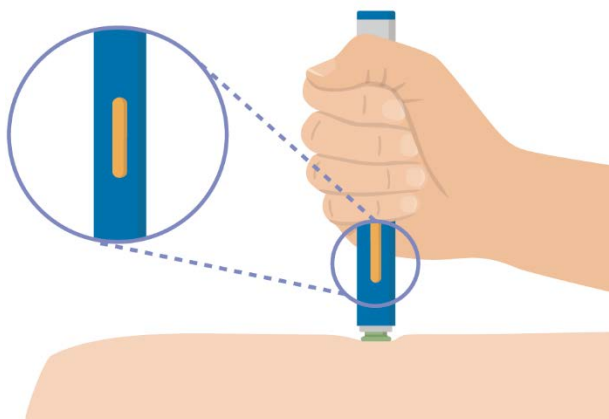
6. Umiestnite zelenú základňu na kožu, stlačte semrom nadol a držte



Zelenú základňu umiestnite na vašu kožu rovno (pod 90-stupňovým uhlom) a celé naplnené pero silno stlačte smerom nadol, aby sa zahájila injekcia.

- Keď stlačíte pero nadol, začne sa injekcia. Môžete počuť 1. kliknutie.

7. Držte pero stlačené



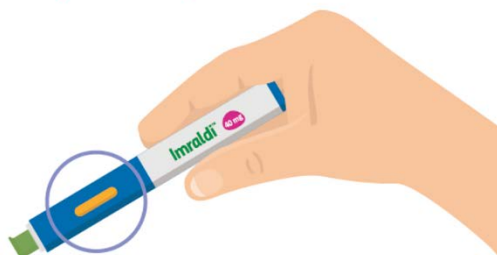
Držte pero na vašej koži až kým žltý indikátor nenaplní okienko podania lieku a nezastaví sa.

- Niekoľko sekúnd potom môžete počuť 2. klinutie.

8. Ubezpečte sa, že sa injekcia ukončila a zlikvidujte pero

Dostali ste dávku ak...

- ✓ „celé“ okienko je žlté
- ✓ neunikla žiadna tekutina
(malá kvapka nevadí)



Po podaní injekcie Imraldi sa ubezpečte, že celé okienko podania lieku je žlté.

Použitú pero vyhodte do špeciálnej nádoby, ako vás poučil váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik.

- Nie ste si istí, či ste dostali dávku? Kontaktujte vášho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.