

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry a bezfarebný injekčný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Libmyris je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD), vrátane metotrexátu;
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Libmyris 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

Libmyris je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jeden alebo

viac DMARD. Libmyris sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné (účinnosť pri monoterapii, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

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

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Libmyris je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou AS, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

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

Psoriatická artritída

Libmyris je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD 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

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova choroba

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Ulcerózna kolitída

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Uveitída

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

Uveitída u pediatrických pacientov

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Libmyris má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Libmyris indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Libmyris poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacienti, ktorí sa liečia Libmyris, sa má poskytnúť Informačná karta pacienta.

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

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

Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto Libmyris nie je možné podávať pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku. Ak sa vyžaduje iná dávka, majú sa použiť iné lieky obsahujúce adalimumab s požadovanou možnosťou dávkovania.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

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

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

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

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné opätovne zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

Prerušenie liečby

Môže byť potrebné prerušiť liečbu, napríklad pred chirurgickým výkonom 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 Libmyris u pacientov s AS, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS a u pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné opätovne zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

Psoriáza

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

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

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na dávku Libmyris 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Prínosy a riziká pokračujúcej liečby 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je potrebné starostlivo opätovne 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 sa môže následne znížiť na 40 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Odporúčaný dávkovací režim Libmyris u dospelých pacientov s HS je úvodná dávka na 1. deň 160 mg (podávaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne 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 týždenne alebo 80 mg každý druhý týždeň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). V priebehu liečby Libmyris sa môžu v prípade potreby aj naďalej podávať antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Libmyris používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

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

Ak bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Libmyris 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň možno znovu obnoviť (pozri časť 5.1).

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

Crohnova choroba

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

Po úvodnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánne. Ak pacient ukončil liečbu Libmyris a prejavy a príznaky ochorenia sa znova objavia, Libmyris sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

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

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

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4 týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo opätovne zvážiť.

Ulcerózna kolitída

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

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

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

Uveitída

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab sa neskúmal v týchto populáciách pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania dávkovania.

Pediatrická populácia

Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto nie je možné podávať Libmyris pediatrickým pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku. Ak sa vyžaduje iná dávka, majú sa použiť iné lieky obsahujúce adalimumab s požadovanou možnosťou dávkovania.

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

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

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
10 kg až < 30 kg	-
≥ 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 opätovne zvážiť.

Pre túto indikáciu neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

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

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

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

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

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Pre indikácie AS a psoriatická artritída neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3. Dávkovanie adalimumabu u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	-
≥ 30 kg	Začiatková dávka 40 mg, po ktorej nasleduje dávka 40 mg podávaná každý druhý týždeň počnúc jeden týždeň po začiatkovej dávke

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

Ak je indikovaná opätovná liečba adalimumabom, 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.

Pre túto indikáciu neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky.

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

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

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

U dospievajúcich pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Libmyris 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávky na 40 mg jedenkrát týždenne alebo 80 mg každý druhý týždeň.

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

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

Ak bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Libmyris možné podľa potreby znovu obnoviť.

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

Pre túto indikáciu neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 12 rokov.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4. Dávkovanie adalimumabu u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg v 0. týždni a 20 mg v 2. týždni* <p>V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke môžu byť použité nasledovné dávky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. týždni a 40 mg v 2. týždni 	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. týždni a 40 mg v 2. týždni <p>V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke môžu byť použité nasledovné dávky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. týždni a 80 mg v 2. týždni 	40 mg každý druhý týždeň

* Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto nie je možné podávať Libmyris pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku.

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať prínos zo zvýšenia dávky:

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

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

Pre túto indikáciu neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Libmyris u pacientov s ulceróznou kolitídou vo veku 6 až 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 5). Libmyris sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 5. Dávka adalimumabu u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 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) 	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. týždni (podané ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a • 80 mg v 2. týždni (podané ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg každý druhý týždeň

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

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

Pre túto indikáciu neexistuje žiadne relevantné použitie Libmyris u detí mladších ako 6 rokov.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 6. Dávkovanie adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou

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

Keď sa liečba Libmyris 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 vo veku < 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

Libmyris sa podáva subkutánnou injekciou. Všetky pokyny na použitie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto nie je možné podávať Libmyris pediatrickým pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku. Ak sa vyžaduje iná dávka, majú sa použiť iné lieky obsahujúce adalimumab s požadovanou možnosťou dávkovania.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).
- Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhávanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Infekcie

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

Liečba Libmyris sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí mali tuberkulózu a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz,

ako je histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza sa majú pred začiatkom liečby zvážiť riziká a prínosy liečby Libmyris (pozri Iné oportúnne infekcie).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Libmyris 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 Libmyris sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia adalimumabu u pacientov s rekurentnou infekciou v anamnéze alebo za podmienok, ktoré sú náchylné na vznik infekcie vrátane použitia súbežných imunosupresívnych liekov.

Ťažké infekcie

Ťažké infekcie vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami, ako je listerióza, legionelóza a pneumocystóza sa hlásili u pacientov liečených adalimumabom.

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

Tuberkulóza

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

Pred začatím liečby Libmyris musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznou infekciou. 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 skrínigové vyšetrenia (t.j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka) (môžu sa postupovať podľa lokálnych odporúčaní). Odporúča sa, aby sa do Informačnej karty pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, predovšetkým u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Libmyris 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 Libmyris začať vhodná antituberkulózná preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

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

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

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

Iné oportúnne infekcie

U pacientov liečených adalimumabom sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli dôsledne rozpoznané 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 je horúčka, nevoľnosť, úbytok telesnej hmotnosti, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má predpokladať možnosť inej invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Libmyris 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 Libmyris majú byť pacienti vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Libmyris, 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 Libmyris a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické udalosti

Podávanie antagonistov TNF vrátane adalimumabu, sa v zriedkavých prípadoch spájalo s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálného nervového systému vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Libmyris u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálného alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa zväziť ukončenie liečby Libmyris. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Libmyris 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 nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu Libmyris a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF sa medzi pacientmi liečenými antagonistami TNF pozorovalo viac prípadov malignít vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V sledovaní po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika, existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie. Podľa súčasných poznatkov nemožno vylúčiť možné riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF.

Malignity, niektoré smrteľné, sa hlásili u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených antagonistami TNF v rámci sledovania po uvedení lieku na trh (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov) vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov išlo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojené s imunosupresiou. U detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF nemožno vylúčiť riziko vzniku malignít.

U pacientov liečených adalimumabom sa zaznamenali zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu po uvedení lieku na trh. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-bunkových lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených súbežne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom na zápalové ochorenie čreva. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a Libmyris. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Libmyris nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

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

Všetci pacienti, a najmä pacienti s extenzívnou imunosupresívnou liečbou v anamnéze alebo pacienti s psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej rakoviny kože pred liečbou Libmyris a počas nej. U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane adalimumabu sa hlásil aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

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

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

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu sa hlásili nežiaduce udalosti hematologického systému vrátane medicínsky významnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Libmyris musia byť upozornení na to, aby ihneď vyhľadali 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 zväziť ukončenie liečby Libmyris.

Očkovanie

V štúdií s 226 dospelými jedincami s reumatoidnou artritídou, ktorí sa liečili adalimumabom alebo placebo, sa pozorovali podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou. K dispozícii nie sú žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky očkovania u pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami na imunizáciu ešte pred začatím liečby Libmyris.

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické výkony

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických výkonoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický výkon, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, u ktorého sa počas liečby Libmyris vyžaduje chirurgický výkon, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a majú sa vykonať vhodné opatrenia. U pacientov podstupujúcich artroplastiku, ktorí sa súbežne liečia adalimumabom je k dispozícii obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií u osôb liečených adalimumabom vo veku nad 65 rokov (3,7 %) bola vyššia ako u pacientov do 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 časť vyššie „Očkovanie“.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej 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 adalimumabom v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klirensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

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

Kombinácia adalimumabu 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 minimálne päť mesiacov po poslednom podaní Libmyris.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2 100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami vrátane viac ako 1 500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery malformácie u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom minimálne počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31; 95 % CI 0,38 – 4,52) a 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14; 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými

a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a závažné 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 opíciach, 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 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 sa počas gravidity liečili adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

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

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa skúmal u 9 506 pacientov v pivotných kontrolovaných a otvorených skúšaniach až do 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto skúšania zahŕňali pacientov s reumatoidnou artritídou s krátkodobým a dlhodobým ochorením, s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou súvisiacou s entezitídou), ako aj pacientov s axiálnou spondyloartritídou (AS a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu AS), so psoriatickou artritídou, s Crohnovou chorobou, s ulceróznou kolitídou, so psoriázou, s HS a pacientov s uveitídou. Pivotné kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov liečených adalimumabom a 3 801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

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

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

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

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopenie, aplastickej anémie, centrálna a periférna prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, stavov podobných lupusu a Stevensov-Johnsonov syndróm.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti sa nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov vyskytovali podobne ako u dospelých pacientov, čo sa týka frekvencie a druhu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledovný zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh a je zoradený podľa triedy orgánového systému a frekvencie v tabuľke 7 veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) 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 orgánového systému“ 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 orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidiodomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej komplexom <i>Mycobacterium avium</i>), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹⁾

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
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⁾
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	Hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny sodíka v krvi, hypokalciémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia (odvodnenie organizmu)
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda ¹⁾ , tremor, neuropatia
	Zriedkavé	Skleróza multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm) ¹⁾

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, konjunktivitída, 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	Aneurizma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia ¹⁾ , intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok ¹⁾
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza ¹⁾
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nevoľnosť 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⁾

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	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, alopecia ¹⁾ , svrbenie
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	Zriedkavé	Multiformný erytém ¹⁾ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kožná 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⁾
	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 dvojitlákovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Neznáme	Zvýšenie hmotnosti ²⁾
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Zhoršené hojenie

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

** vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní

1) vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

2) Priemerná zmena hmotnosti oproti východiskovej hodnote v prípade adalimumabu sa pohybuje od 0,3 kg do 1,0 kg pri indikáciách u dospelých v porovnaní s (mínus) – 0,4 kg až 0,4 kg v prípade 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 pivotných kontrolovaných skúšaníach s dospelými a s deťmi sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo aktívna kontrola. Reakcie v mieste vpichu si všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V pivotných kontrolovaných skúšaníach s dospelými a s deťmi liečenými adalimumabom vyskytla infekcia s frekvenciou 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola s frekvenciou 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

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

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V štúdií s adalimumabom v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou) sa u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientorokov nepozorovali žiadne malignity. Navyše sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s adalimumabom s pediatrickými pacientmi s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní s adalimumabom s pediatrickými pacientmi s chronickou ložiskovou psoriázou sa nepozorovali s 77 pediatrickými pacientmi pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V štúdií s adalimumabom v liečbe pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou sa u 93 pediatrických

pacientov pri expozícii 65,3 pacientorokov nepozorovali žiadne malignity. V štúdií s adalimumabom v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou sa u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov nepozorovali žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí pivotných skúšaní s adalimumabom trvajúcich minimálne 12 týždňov s dospelými pacientmi so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, AS, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, HS, 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 mesiace a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiaca). 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 skvamocelulárne karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

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

V praxi po uvedení lieku na trh od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby, u uvedenom poradí (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v praxi po uvedení lieku na trh hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotiátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto skúšaních 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 príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupusová nefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žľových ciest

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

V kontrolovaných klinických skúšaních fázy 3 s adalimumabom s pacientmi s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a s pacientmi s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenia hladín ALT $\geq 3 \times$ ULN sa nevyskytli v skúšaní fázy 3 s adalimumabom s pacientmi s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

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

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom s pacientmi s pediatrickou Crohnovou chorobou, v ktorom sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích schém upravených podľa telesnej hmotnosti po indukčnej liečbe upravenej podľa telesnej hmotnosti do 52 týždňov liečby, sa zvýšenia ALT $\geq 3 \times$ ULN vyskytli u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 užívali súbežné imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaníach fázy 3 s adalimumabom s pacientmi s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím trvajúcim 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 s pediatrickými pacientmi s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT $\geq 3 \times$ ULN.

V kontrolovaných štúdiách s adalimumabom (začiatkové dávky 160 mg v 0. týždni a 80 mg v 2. týždni, následne 40 mg jedenkrát týždenne počínajúc 4. týždňom) u pacientov s HS s trvaním kontrolného obdobia trvajúcim v rozmedzí 12 až 16 týždňov, nastalo zvýšenie ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % kontrolných pacientov.

V kontrolovaných klinických skúšaníach s adalimumabom (začiatkové dávky 80 mg v 0. týždni, potom 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa 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 adalimumabu fázy 3 s pediatrickými pacientmi 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 0. týždni a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N=63), alebo po začiatkovej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v 0. týždni, 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.

Pri všetkých indikáciách v klinických skúšaníach boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Po uvedení na trh boli však 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 s dospelými bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich so závažnými 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 štúdiách sa nepozorovala žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Libmyris 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 IC_{50} 0,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

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

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a HS. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v čreve vrátane významnej 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 u viac ako 3 000 pacientov vo všetkých klinických skúšaní zameraných na reumatoidnú artritídu. 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 štúdiu I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie 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 štúdiu II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a vyššom, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie. Pacientom boli každý druhý týždeň počas 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnaký čas podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného antireumatického lieku modifikujúceho ochorenie.

V RA štúdiu III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a vyššom, 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 štúdiu boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumab 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 počas 10 rokov.

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

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

V RA štúdiách IV a VII sa náležite hodnotila bezpečnosť u 60 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a vyššom. Zaradení pacienti buď práve dostávali adalimumab 40 mg/0,8 ml a hodnotili svoju priemernú bolesť v mieste vpichu ako najmenej 3 cm (na stupnici VAS od 0 do 10 cm), alebo to boli osoby 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 štúdiu IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiu V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou RTG výsledkov). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života. Primárny koncový ukazovateľ v RA štúdiách VI a VII bola bolesť v mieste podania injekcie bezprostredne po podaní injekcie, meraná na stupnici VAS od 0 do 10 cm.

ACR odpoveď

Percentuálny podiel pacientov liečených adalimumabom, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70, bol konzistentný v štúdiách RA 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/M TX ^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	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

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

V štúdiách RA I – IV sa všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet citlivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)) zlepšili v 24. alebo 26. týždni v porovnaní s placebom. 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 do 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 počas 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 počas 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 už po jednom až dvoch týždňoch od začatia liečby.

V RA štúdiu 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 Libmyris v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: ACR odpoveď v RA štúdiu 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						
52. týždeň	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. týždeň	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. týždeň	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. týždeň	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. týždeň	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. týždeň	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie 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 štúdiu 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 počas 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 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a adalimumabom ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy 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 štúdiu 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 štruktúrne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 11).

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

	MTX n = 257 (95 % interval 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 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 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 adalimumab/metotrexátom, v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných skúšaní indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdiu III vopred určeným primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. Pri všetkých dávkach/schémach 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 placebo. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdiu III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia,

so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT).

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

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

Bolesť v mieste vpichu

V súhrnných skrížených RA štúdiách VI a VII bol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v bolesti v mieste vpichu ihneď po podaní injekcie pri porovnaní 40 mg/0,8 ml adalimumabu a 40 mg/0,4 ml adalimumabu (stredná hodnota VAS 3,7 cm *oproti* 1,2 cm, stupnica 0 – 10 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 s pacientmi s aktívnou AS (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie adalimumabu v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 393 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súbežne antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie 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 nereagujúcich na liečbu.

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

**Tabuľka 12: Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdií – Štúdia I
Redukcia prejavov a príznakov**

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

***, ** Štatisticky signifikantné v rozsahu $p < 0,001$; $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom v 2., 12. a 24. týždni

^a Hodnotenia AS

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdií II s 82 dospelými pacientmi s aktívnou AS.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s pacientmi s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou (nr-axSpA). Štúdia nr-axSpA I hodnotila pacientov s aktívnou nr-axSpA. Štúdia nr-axSpA II bola štúdia s ukončením liečby u pacientov s aktívnou nr-axSpA, ktorí dosiahli remisiu počas otvorenej liečby adalimumabom.

Štúdia nr-axSpA I

Štúdia nr-axSpA I bola randomizovaná, 12-týždňová dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila podávanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň u 185 pacientov 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 u pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 1 NSAID alebo ich netolerovali alebo u nich boli NSAIDs kontraindikované.

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

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

Dvojito zaslepená fáza Odpoveď v 12. týždni	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 Neaktívne ochorenie	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 NMR krížovodriekových kĺbov aj chrbtice sa u pacientov liečených adalimumabom udržalo do 156. a 104. týždňa, v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

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

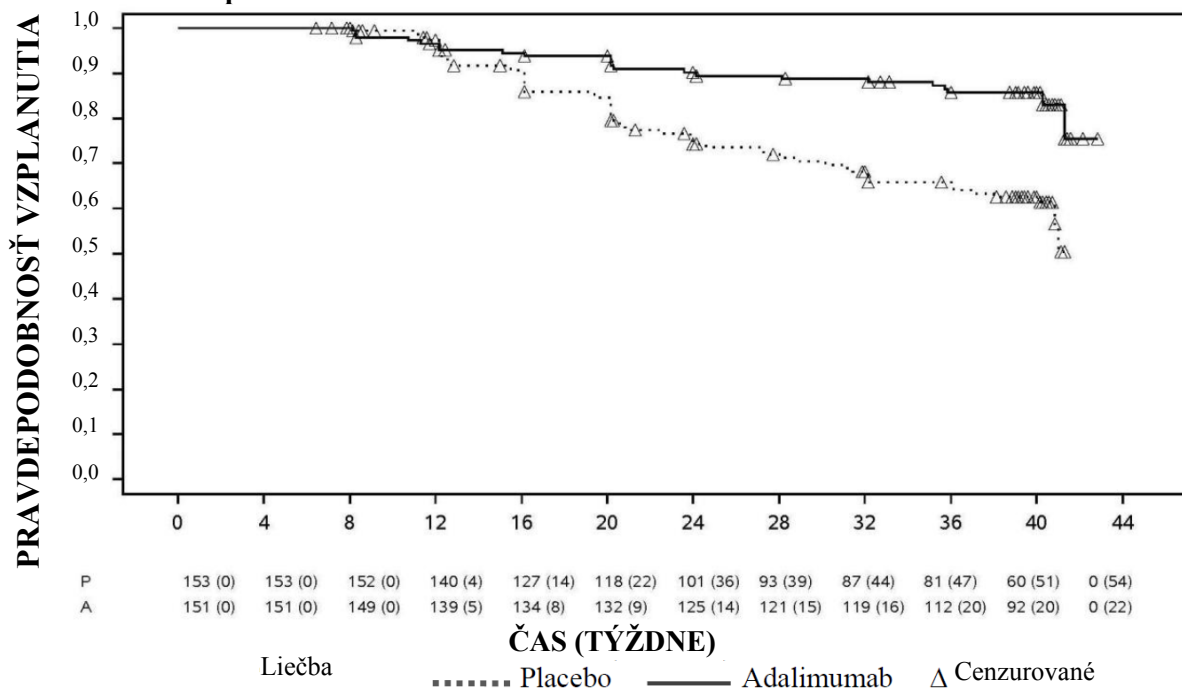
Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAID alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAID kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň počas 28 týždňov.

Títo pacienti mali aj objektívny dôkaz o zápale krížovodriekových kĺbov alebo chrbtice získaný pomocou NMR alebo na základe zvýšenej hladiny hs-CRP. Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu počas najmenej 12 týždňov (N = 305) (ASDAS $< 1,3$ v 16., 20., 24. a 28. týždni) počas otvoreného obdobia, boli následne randomizovaní na pokračovanie liečby 40 mg adalimumabom 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 40 mg adalimumabom každý druhý týždeň počas minimálne 12 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov bez vzplanutia do 68. týždňa štúdie. Vzplanutie bolo definované ako ASDAS $\geq 2,1$ pri dvoch po sebe nasledujúcich 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)).

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

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

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

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

^a Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Čiastočné vzplanutie je definované ako ASDAS $\geq 1,3$, ale < 2,1 počas 2 po sebe nasledujúcich návštevách.

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

Psoriatická artritída

Adalimumab 40 mg, podávaný každý druhý týždeň, bol študovaný u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, PsA štúdiách I a II. V PsA štúdiu I, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdiu II, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD. Po ukončení oboch štúdií bolo 383 pacientov vybraných do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa pacientom podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. K dispozícii nie sú dostatočné dôkazy účinnosti adalimumabu u pacientov s AS podobnou so psoriatickou artropatiou v dôsledku malého počtu 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				
12. týždeň	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. týždeň	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
12. týždeň	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. týždeň	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
12. týždeň	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. týždeň	1 %	23 %***	N/A	N/A

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

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

N/A nevzťahuje sa

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

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

V porovnaní s liečbou placebom znížila liečba adalimumabom rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, ktorá bola meraná ako zmena oproti východiskovému mTSS (priemer \pm SD) $0,8 \pm 2,5$ v skupine s placebom (v 24. týždni) v porovnaní s hodnotami $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) v skupine s adalimumabom (v 48. týždni).

Z pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po 48. týždni ($n = 102$), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby.

Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v 24. týždni u pacientov liečených adalimumabom štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s liečbou placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do 136. týždňa.

Psoriáza

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

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1 212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v 33. týždni udržali odpoveď \geq PASI 75 a v intervale A boli 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 80 mg adalimumabu a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej dlhšie ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v 8. týždni a/alebo 12 mali odpoveď \geq PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečených 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 minimálne ďalších 108 týždňov.

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

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

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

^a percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota
^b p < 0,001; adalimumab verus placebo

Tabuľka 17: Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) – Účinnosť v 16. týždni

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

V štúdiu I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v 33. týždni boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, p < 0,001 (skóre PASI po 33. týždni a v 52. týždni alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6–bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s 33. týždňom). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova 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 predĺženom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze, v ktorej sa všetci pacienti vylúčeni zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti alebo tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov nereagujúcich na liečbu, dosiahlo po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) 69,6 % z týchto pacientov skóre PASI 75 a 55,7 % z týchto pacientov skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke.

V otvorenej rozšírenej štúdiu sa hodnotilo pri ukončení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období ukončenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času do relapsu (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom ukončení 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 ukončenia 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 ukončenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred ukončením liečby.

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

V otvorenej rozšírenej štúdiu s pacientmi, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % stupňovaná zo 40 mg každý druhý týždeň (*every other week, eow*) 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

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 počas 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA „čisté“ alebo „takmer čisté“ pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, v uvedenom poradí [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 počas 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 18). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA \geq 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a \geq 5 % (40 % pacientov)).

Tabuľka 18: Štúdia IV so psoriázou – Účinnosť v 16., 26. a 52. týždni

Koncový ukazovateľ	16. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň Otvorená fáza liečby
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg 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 \geq 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 <i>verzus</i> 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 štúdií s dospelými pacientmi so stredne ťažkou až ťažkou HS, ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď na aspoň 3-mesačnú skúšobnú systémovú antibiotickú terapiu. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

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

V štúdií HS-II (PIONEER II) bolo hodnotených 326 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 160 mg v 0. týždni 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 (40 mg adalimumabu každý týždeň, 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B placebo.

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

Klinická odpoveď

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

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

Tabuľka 19: Výsledky 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 2 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***
* p < 0,05, ***p < 0,001, adalimumab <i>versus</i> 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 40 mg adalimumabu 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 % *versus* 11,4 %) a vytekajúcich fistúl (30,0 % *versus* 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 liečbou liekom, ktorá bola meraná Dotazníkom na zisťovanie spokojnosti s liečbou - liečba liekom (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).

U pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na 40 mg adalimumabu 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 ukončená (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 %)
<p>^a Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na 40 mg adalimumabu raz týždenne.</p> <p>^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.</p>			

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

U pacientov, u ktorých bola liečba adalimumabom ukončená v 12. týždni v štúdiách HS-I a HS-II, sa hodnota HiSCR 12 týždňov po opätovnom zavedení 40 mg adalimumabu raz týždenne vrátila na úrovne podobné tým, ktoré boli pozorované pred ukončením (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 \geq 220 a \leq 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v používaní najmenej jedného z týchto liekov.

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

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

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

Tabuľka 21: Indukcia klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

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

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

V CD štúdiu III malo 58 % (499/854) pacientov v 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Čas 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 výkonov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri adalimumabe v porovnaní s placebom.

Tabuľka 22: Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň	Adalimumab 40 mg každý týždeň
26. týždeň	N = 170	N = 172	N = 157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. týždeň	N = 170	N = 172	N = 157
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 pre adalimumab *versus* placebo, porovnania párových hodnôt

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

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

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

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

Kvalita života

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

Ulcerózna kolitída

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

V štúdií UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v 0. a 2. týždni a 160 mg adalimumabu v 0. týždni a následne 80 mg v 2. týždni alebo 80 mg adalimumabu v 0. týždni a následne 40 mg v 2. týždni. Po 2. týždni dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v 8 týždni.

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

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v 8. týždni v štatisticky 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 osôb (51 %), ktorým sa v štúdií UC-II podával adalimumab a ktorí dosiahli remisiu v 8. týždni, bola dosiahnutá remisia aj v 52. týždni.

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

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

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň
52. týždeň	N = 246	N = 248
Klinická odpoveď	18 %	30 %*
Klinická remisia	9 %	17 %*
Hojenie sliznice	15 %	25 %*
Remisia bez steroidov po ≥ 90 dní ^a	6 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 150)
8. a 52. týždeň		
Udržanie odpovede	12 %	24 %**
Udržanie remisie	4 %	8 %*
Udržanie hojenia sliznice	11 %	19 %*

Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1 ;

Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 alebo absolútny RBS 0 alebo 1;

* $p < 0,05$ párové porovnanie hodnôt po adalimumabe v porovnaní s placebom

** $p < 0,001$ párové porovnanie hodnôt po adalimumabe v porovnaní s placebom.

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v 8. týždni, malo v 52. týždni 47 % odozvu, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v 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 52. týždni remisiu 3 % pacientov na placebo 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 (Inflammatory bowel disease questionnaire - 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 zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povoľené bolo súbežné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

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

V štúdií UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich si 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 ukončením podávania 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, ak 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

Analyza Liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (mesiace)	HR _a	IS 95 % pre HR _a	Hodnota p ^b
-------------------	---	-------------------	---	-----------------	--------------------------------	---------------------------

Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v 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

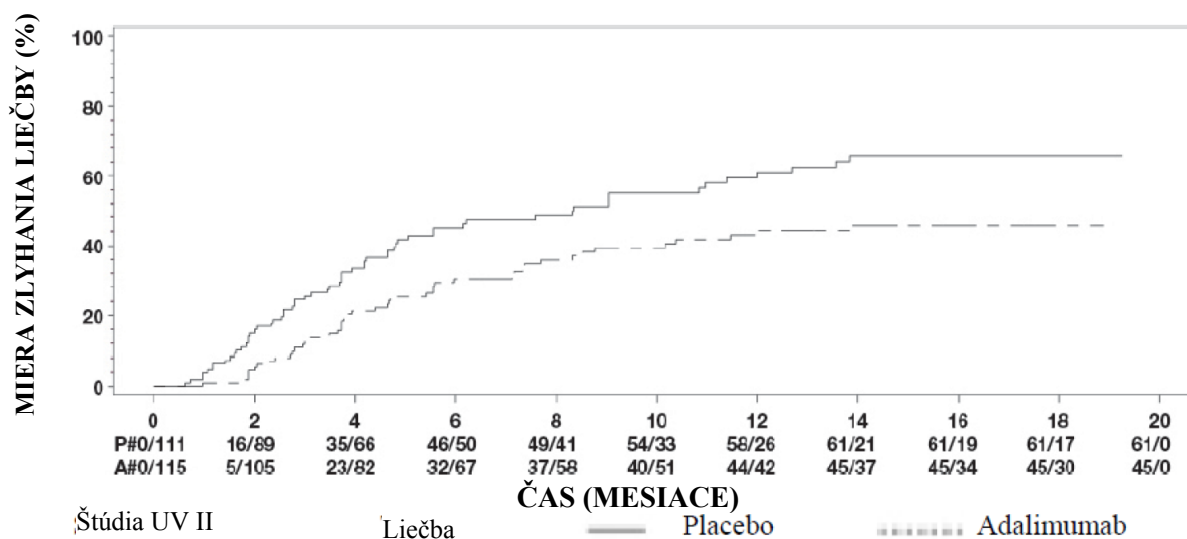
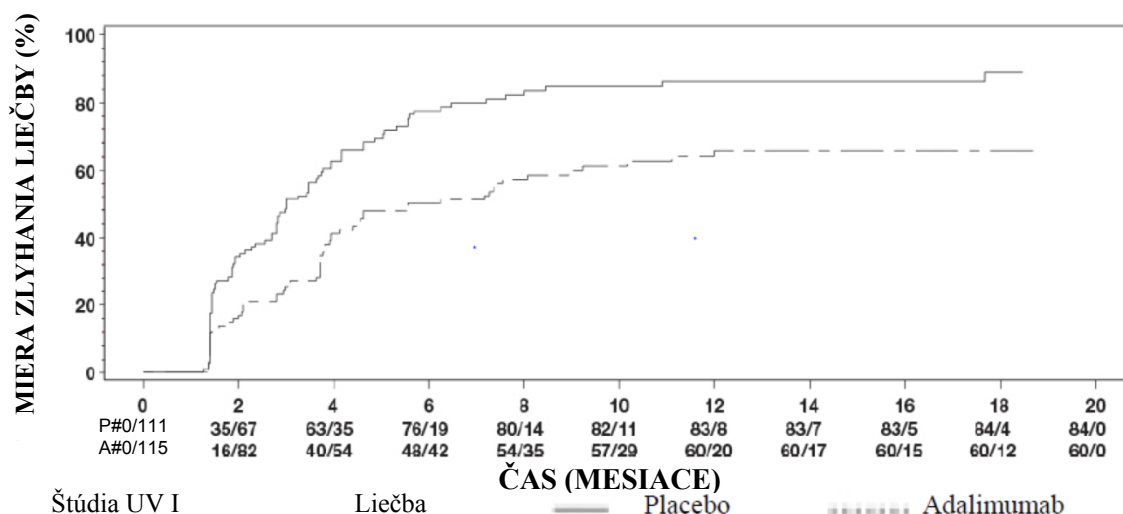
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

^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 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 súbežnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených osôb. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdií, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich udalostí 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 štúdií UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdií UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdií UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdií UV II.

Imunogenita

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií 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 sa nikdy MTX neliečili alebo bola liečba MTX u nich prerušená minimálne dva týždne pred podaním liečby v štúdií. Pacienti ostávali na stálych dávkach 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 Pediatric ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o $\geq 30\%$ oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o $> 30\%$. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

Tabuľka 26: Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdií

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

^a odpovede Ped ACR30/50/70 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 Pediatric ACR30/50/70/90 počas šiestich rokov fázy OLE.

Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou 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 štúdií s 32 deťmi (vo veku 2 - < 4 roky alebo vo veku 4 roky a starší s telesnou 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 subkutánnoú injekciou počas minimálne 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina osôb používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PedACR30 93,5 % a 90,0 %, v uvedenom poradí. Pomer osôb s PedACR50/70/90 v 12. týždni a

v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % a 83,3 %/73,3 %/36,7 % v uvedenom poradí. Medzi tými, ktorí odpovedali (pediatrická ACR30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická ACR odpoveď 30 zachovala až do 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 osôb liečených počas 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií so 46 pediatrickými pacientmi (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 telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placebo každý druhý týždeň počas 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 počas 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 štúdií. 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 štúdií zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami skóre celkového hodnotenia lekárom PGA) ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % BSA alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo indexom plochy postihnutia a závažnosti psoriázy PASI ≥ 20 alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

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

Tabuľka 27: Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v 16. týždni

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Čistý/minimálny ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotrexát ^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg <i>versus</i> MTX ^b p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg <i>versus</i> MTX		

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, mali ukončenú liečbu do 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA minimálne o 2 stupne). Pacienti boli potom opakovane liečení adalimumabom v dávke 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (*every other week*, eow) počas ďalších 16 týždňov a miera odpovede pozorovaná pri opakovanej liečbe bola

podobná ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: PASI 75 odpoveď 78,9 % (15 z 19 osôb) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 osôb).

V otvorenom období štúdie sa odpovede PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne zachovali až do ďalších 52 týždňov bez nových bezpečnostných nálezov.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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 osôb vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) so skóre > 30. U týchto osôb musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Osoby mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

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

V 4. týždni boli jedinci randomizovaní v pomere 1:1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je uvedené v tabuľke 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 štúdiu bola klinická remisia v 26. týždni, definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o minimálne 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 29. Percentuálne vyjadrenie ukončenia liečby kortikosteroidmi alebo imunomodulátormi sú uvedené v tabuľke 30.

Tabuľka 29: Pediatrická CD štúdia, Klinická remisia PCDAI a odpoveď

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

* porovnanie hodnoty p štandardná dávka *versus* nízka dávka

Tabuľka 30: Pediatrická CD štúdia, Ukončenie liečby kortikosteroidmi alebo imunomodulátormi a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota p ¹
Ukončenie liečby kortikosteroidmi	N = 33	N = 38	
26. týždeň	84,8 %	65,8 %	0,066
52. týždeň	69,7 %	60,5 %	0,420
Ukončenie liečby imunomodulátormi²	N = 60	N = 57	
52. týždeň	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ porovnanie hodnoty p štandardná dávka *versus* nízka dávka

² imunosupresívna liečba mohla byť ukončená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či osoba spĺňa kritéria klinickej odpovede

³ definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do 26. a 52. týždňa sa pozorovali v oboch liečebných skupinách.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom sa pozorovali v oboch liečebných skupinách aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní s 93 pediatrickými pacientmi 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 zaradenia 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 0. týždni 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 0. týždni, 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 zaradení v indukčnom období, otvorenú liečbu adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v 0. týždni 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 so začiatočným 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 vzplanutia 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 koncovými ukazovateľmi štúdie 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

	Maximálne 160 mg adalimumabu^a v 0. týždni/placebo v 1. týždni N = 30	Adalimumab^{b, c} Maximálne 160 mg v 0. týždni 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 0. týždni, 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 0. týždni 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

0. týždni 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 so začiatočným stavom) u pacientov reagujúcich na liečbu v 8. týždni, zahojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u pacientov reagujúcich na liečbu v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov remisii v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali 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 pacientov reagujúcich na liečbu podľa PMS v 8. týždni	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpoveď u pacientov reagujúcich na liečbu podľa PMS v 8. týždni	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zahojenie sliznice u pacientov reagujúcich na liečbu 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 pacientov reagujúcich na liečbu podľa PMS v 8. týždni ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň ^c U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým ukazovateľom v 52. týždni považovali za pacientov nereagujúcich na liečbu.		

Ďalšie sledované koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI \geq 20 bodov v porovnaní so začiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. a 52. týždni (tabuľka 33).

Tabuľka 33: Výsledky sledovaných koncových ukazovateľov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Maximálne 160 mg adalimumabu^a v týždni 0/placebo v 1. týždni N = 30	Maximálne 160 mg adalimumabu^{b,c} v týždni 0 a v 1. týždni N = 47
Klinická remisia podľa PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpoveď podľa PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. týždeň	
	Maximálne 40 mg adalimumabu^d každý druhý týždeň N = 31	Maximálne 40 mg adalimumabu^c každý druhý týždeň N = 31
Klinická remisia podľa PUCAI u pacientov reagujúcich na liečbu v 8. týždni	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpoveď podľa PUCAI u pacientov reagujúcich na liečbu v 8. týždni	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v 0. týždni, 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 0. týždni a 1. týždni
a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
c Nezáhŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v 0. týždni 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 ukazovatele.
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 ukazovateľom v 52. týždni považovali za pacientov nereagujúcich na liečbu.

Z 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 sa pozorovalo 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 so začiatočným stavom.

V skupinách liečených adalimumabom sa pozoroval klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní so začiatočným stavom a u osôb s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň sa pozoroval klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní so začiatočným stavom.

Uveitída u pediatrických pacientov

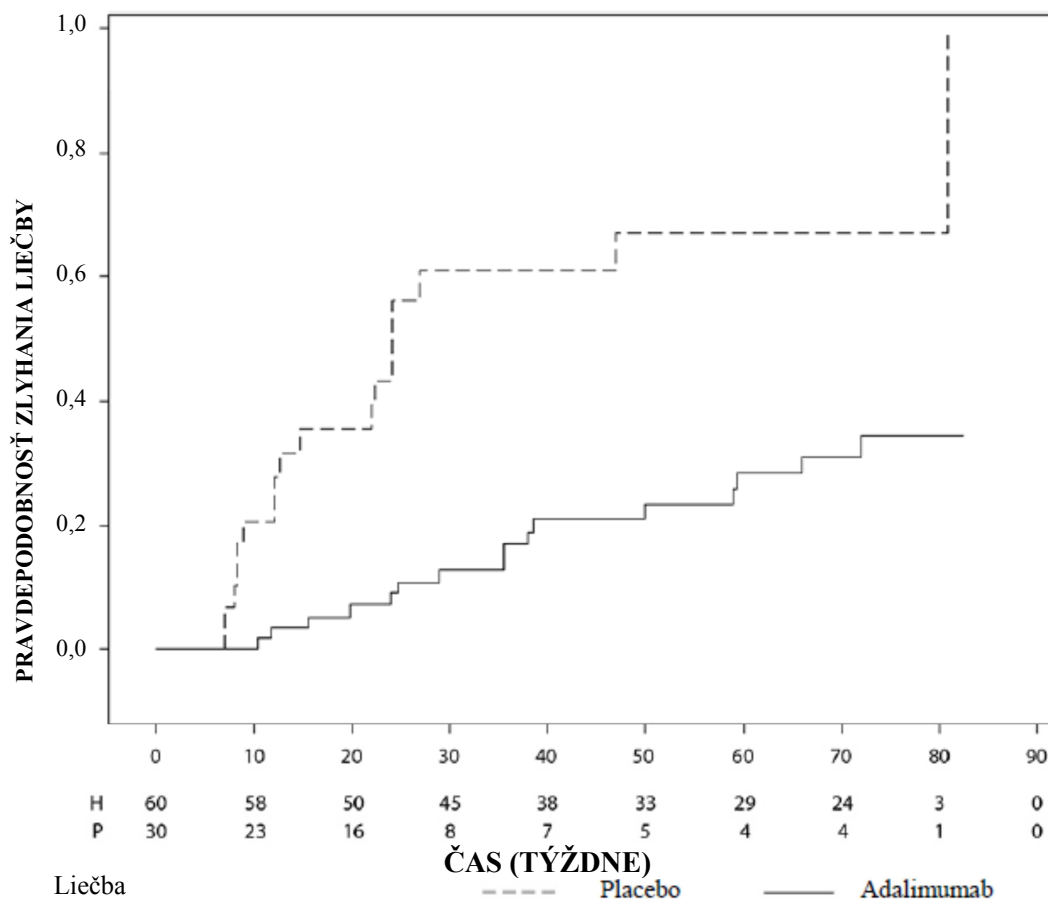
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s 90 pediatrickými pacientmi vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali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

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

Klinická odpoveď

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 3, $P < 0,0001$ z 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 sa vyskytlo u menej ako polovice týchto pacientov. Adalimumab významne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z miery rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdií s pediatrickými pacientmi s uveitídou



Poznámka: P = placebo (počet rizikových osôb); A = adalimumab (počet rizikových osôb).

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 vykonaných s referenčným produktom, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

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

Po podávaní dávky 24 mg/m² (až do maxima 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 súbežne podávaného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) so súbežne podávaným metotrexátom.

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

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

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň dospelým pacientom s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou bola v 68. týždni priemerná (± SD) najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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

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

U dospelých pacientov s HS sa pri dávke 160 mg adalimumabu v 0. týždni, po ktorej nasledovala dávka 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 koncentrácie približne od 8 do 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). 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 sa odporúča pre dospelých.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg adalimumabu v 0. týždni nasledovaná dávkou 40 mg adalimumabu v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg adalimumabu v 0. týždni nasledovaná 80 mg adalimumabu v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U 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 pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v 0. a 2. týždni, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V 4. týždni boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň) alebo s nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždni boli 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí zostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie (±SD) koncentrácie adalimumabu 9,5 ± 5,6 µg/ml v skupine so štandardnou dávkou a 3,5 ± 2,2 µg/ml v

skupine s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v 52. týždni priemerné (\pm SD) sérové koncentrácie adalimumabu $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, raz týždenne) a $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, raz týždenne).

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

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

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

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 týkajúcej 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 $\geq 40 \text{ kg}$ s CD a UC).

Vzťah expozícia – odpoveď v pediatrickej populácii

Na základe údajov z klinických štúdií s pacientmi s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentraciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejma plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR, 50 (EC50), bola $3 \mu\text{g/ml}$ (95 % IS: 1 - $6 \mu\text{g/ml}$).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, v uvedenom poradí. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentraciami adalimumabu s podobnou zrejmovou EC50 približne $4,5 \mu\text{g/ml}$ (95 % IS 0,4 - $47,6$ a 1,9 - $10,5$, v uvedenom poradí).

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 merateľnými AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Štúdia embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja sa vykonala na opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), neodhalila žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa nevykonali z dôvodu chýbajúcich vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na vznik neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
sacharóza
polysorbát 80
voda na injekcie
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

3 roky.

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero sa môže uchovávať pri teplote do maximálne 25 °C počas obdobia až 30 dní. Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero sa musí zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 30-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,4 ml injekčného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke zo skla typu I s pevnou injekčnou ihlou s veľkosťou 29, rozšírenými prúžkami na prsty a chráničom injekčnej ihly a piestovou zátkou (brómbutylová guma).

Veľkosti balenia: 1, 2 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek balených v PVC/PE blistri s 1, 2 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

0,4 ml injekčného roztoku vo vopred naplnenom injekčnom systéme s ihlou (autoinjektor) obsahujúcom naplnenú sklenenú injekčnú striekačku typu I s pevnou ihlou s veľkosťou 29 a piestovou zátkou (brómbutylová guma). Pero je jednorazová, ručná, mechanická injekčná pomôcka na jedno použitie.

Veľkosti balenia: 1, 2 alebo 6 naplnených pier balených v PVC/PE blistri s 1, 2 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005
EU/1/21/1590/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Libmyris 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry a bezfarebný injekčný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Libmyris je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD), vrátane metotrexátu;
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

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

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

Psoriáza

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova choroba

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Ulcerózna kolitída

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Uveitída

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

Uveitída u pediatrických pacientov

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Libmyris má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Libmyris indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Libmyris poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacienti, ktorí sa liečia Libmyris, sa má poskytnúť Informačná karta pacienta.

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

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

Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto Libmyris nie je možné podávať pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku. Ak sa vyžaduje iná dávka, majú sa použiť iné lieky obsahujúce adalimumab s požadovanou možnosťou dávkovania.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

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

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

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

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné opätovne zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

Psoriáza

Odporúčané dávkovanie Libmyris u dospelých pacientov je úvodná dávka 80 mg podaná subkutánne, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky sa podáva 40 mg subkutánne každý druhý týždeň. Na udržiavaciu dávku je dostupná Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a/alebo v naplnenom pere.

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

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na dávku Libmyris 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Prínosy a riziká pokračujúcej liečby 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je potrebné starostlivo opätovne 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 sa môže následne znížiť na 40 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Ak bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Libmyris 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň možno znovu obnoviť (pozri časť 5.1).

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

Crohnova choroba

Odporúčaná úvodná dávka Libmyris u dospelých pacientov so závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v 0. týždni a následne 40 mg v 2. týždni. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v 0. týždni (podávané ako dve 80 mg injekcie v jeden

deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledované 80 mg v 2. týždni.

Po úvodnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánne. Ak pacient ukončil liečbu Libmyris a prejavy a príznaky ochorenia sa znova objavia, Libmyris sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

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

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

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4 týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo opätovne zvážiť.

Ulcerózna kolitída

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

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

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

Uveitída

Odporúčané dávkovanie Libmyris u dospelých pacientov s uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Na udržiavaciu dávku je dostupná Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a/alebo v naplnenom pere. Skúsenosti so začatím liečby samotným adalimumabom sú obmedzené. Liečbu Libmyris 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 Libmyris.

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab sa neskúmal v týchto populáciách pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania dávkovania.

Pediatrická populácia

Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto nie je možné podávať Libmyris pediatrickým pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku. Ak sa vyžaduje iná dávka, majú sa použiť iné lieky obsahujúce adalimumab s požadovanou možnosťou dávkovania.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Stanovila sa bezpečnosť a účinnosť adalimumabu u detí vo veku 4 – 17 rokov pre ložiskovú psoriázu. Odporúčaná dávka Libmyris je maximálne 40 mg na dávku.

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

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

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

U dospievajúcich pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Libmyris 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávky na 40 mg jedenkrát týždenne alebo 80 mg každý druhý týždeň.

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

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

Ak bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Libmyris možné podľa potreby znovu obnoviť.

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

Pre túto indikáciu neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 12 rokov.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 1: Dávkovanie adalimumabu u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg v 0. týždni a 20 mg v 2. týždni* <p>V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke môžu byť použité nasledovné dávky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. týždni a 40 mg v 2. týždni 	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. týždni a 40 mg v 2. týždni <p>V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke môžu byť použité nasledovné dávky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. týždni a 80 mg v 2. týždni 	40 mg každý druhý týždeň

* Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto nie je možné podávať Libmyris pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku.

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať prínos zo zvýšenia dávky:

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

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

Pre túto indikáciu neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov.

Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto nie je možné podávať Libmyris pediatrickým pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku. Ak sa vyžaduje iná dávka, majú sa použiť iné lieky obsahujúce adalimumab s požadovanou možnosťou dávkovania.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Libmyris u pacientov s ulceróznou kolitídou vo veku 6 až 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 2). Libmyris sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 2. Dávka adalimumabu u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. týždni (podané ako jedna 80 mg injekcia) a • 40 mg v 2. týždni (podané ako jedna 40 mg injekcia) 	• 40 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. týždni (podané ako dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a • 80 mg v 2. týždni (podané ako jedna 80 mg injekcia) 	• 80 mg každý druhý týždeň

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

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

Pre túto indikáciu neexistuje žiadne relevantné použitie Libmyris u detí mladších ako 6 rokov.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 3: Dávkovanie adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou

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

Keď sa liečba Libmyris 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 vo veku < 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

Libmyris sa podáva subkutánnou injekciou. Všetky pokyny na použitie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto nie je možné podávať Libmyris pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku. Ak sa vyžaduje iná dávka, majú sa použiť iné lieky obsahujúce adalimumab s požadovanou možnosťou dávkovania.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).
- Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhávanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Infekcie

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

Liečba Libmyris sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí mali tuberkulózu a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz,

ako je histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza sa majú pred začiatkom liečby zväžiť riziká a prínosy liečby Libmyris (pozri *Iné oportúnne infekcie*).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Libmyris 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 Libmyris sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia adalimumabu u pacientov s rekurentnou infekciou v anamnéze alebo za podmienok, ktoré sú náchylné na vznik infekcie vrátane použitia súbežných imunosupresívnych liekov.

Ťažké infekcie

Ťažké infekcie vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami, ako je listerióza, legionelóza a pneumocystóza sa hlásili u pacientov liečených adalimumabom.

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

Tuberkulóza

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

Pred začatím liečby Libmyris musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznou infekciou. 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 postupovať podľa lokálnych odporúčaní). Odporúča sa, aby sa do Informačnej karty pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, predovšetkým u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

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

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zväžiť 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 Libmyris začať vhodná antituberkulóznou preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použitie antituberkulózneho liečby pred začatím podávania Libmyris sa má zväžiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory tuberkulózy 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 antituberkulózneho 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 Libmyris alebo po jej ukončení objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na infekciu tuberkulózy (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

Iné oportúnne infekcie

U pacientov liečených adalimumabom sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli dôsledne rozpoznané 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 je horúčka, nevoľnosť, úbytok telesnej hmotnosti, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má predpokladať možnosť inej invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Libmyris 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 Libmyris majú byť pacienti vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Libmyris, 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 Libmyris a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické udalosti

Podávanie antagonistov TNF vrátane adalimumabu, sa v zriedkavých prípadoch spájalo s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálného nervového systému vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Libmyris u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálného alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa zväžiť ukončenie liečby Libmyris. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Libmyris 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 nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu Libmyris a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF sa medzi pacientmi liečenými antagonistami TNF pozorovalo viac prípadov malignít vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V sledovaní po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika, existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie. Podľa súčasných poznatkov nemožno vylúčiť možné riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF.

Malignity, niektoré smrteľné, sa hlásili u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených antagonistami TNF v rámci sledovania po uvedení lieku na trh (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov) vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov išlo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojené s imunosupresiou. U detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF nemožno vylúčiť riziko vzniku malignít.

U pacientov liečených adalimumabom sa zaznamenali zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu po uvedení lieku na trh. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-bunkových lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených súbežne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom na zápalové ochorenie čreva. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a Libmyris. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Libmyris nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

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

Všetci pacienti, a najmä pacienti s extenzívnou imunosupresívnou liečbou v anamnéze alebo pacienti s psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej rakoviny kože pred liečbou Libmyris a počas nej. U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane adalimumabu sa hlásil aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

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

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

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu sa hlásili nežiaduce udalosti hematologického systému vrátane medicínsky významnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetcí pacienti používajúci Libmyris musia byť upozorení na to, aby ihneď vyhľadali 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 zväziť ukončenie liečby Libmyris.

Očkovanie

V štúdií s 226 dospelými jedincami s reumatoidnou artritídou, ktorí sa liečili adalimumabom alebo placebo, sa pozorovali podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou. K dispozícii nie sú žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky očkovania u pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami na imunizáciu ešte pred začatím liečby Libmyris.

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické výkony

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických výkonoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický výkon, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, u ktorého sa počas liečby Libmyris vyžaduje chirurgický výkon, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a majú sa vykonať vhodné opatrenia. U pacientov podstupujúcich artroplastiku, ktorí sa súbežne liečia adalimumabom je k dispozícii obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií u osôb liečených adalimumabom vo veku nad 65 rokov (3,7 %) bola vyššia ako u pacientov do 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 časť vyššie „Očkovanie“.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej 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 adalimumabom v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

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

Kombinácia adalimumabu 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 minimálne päť mesiacov po poslednom podaní Libmyris.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2 100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami vrátane viac ako 1 500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery malformácie u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom minimálne počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31; 95 % CI 0,38 – 4,52) a 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14; 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými

a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a závažné 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 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 sa počas gravidity liečili adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

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

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa skúmal u 9 506 pacientov v pivotných kontrolovaných a otvorených skúšaniach až do 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto skúšania zahŕňali pacientov s reumatoidnou artritídou s krátkodobým a dlhodobým ochorením, s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou súvisiacou s entezitídou), ako aj pacientov s axiálnou spondyloartritídou (AS a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu AS), so psoriatickou artritídou, s Crohnovou chorobou, s ulceróznou kolitídou, so psoriázou, s HS a pacientov s uveitídou. Pivotné kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov liečených adalimumabom a 3 801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

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

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

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

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopenie, aplastickej anémie, centrálna a periférna prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, stavov podobných lupusu a Stevensov-Johnsonov syndróm.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti sa nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov vyskytovali podobne ako u dospelých pacientov, čo sa týka frekvencie a druhu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledovný zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh a je zoradený podľa triedy orgánového systému a frekvencie v tabuľke 4 veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) 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 orgánového systému“ je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 4: Nežiaduce účinky

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidiodomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej komplexom <i>Mycobacterium avium</i>), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹⁾

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
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⁾
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	Hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny sodíka v krvi, hypokalcémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia (odvodnenie organizmu)
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda ¹⁾ , tremor, neuropatia
	Zriedkavé	Skleróza multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm) ¹⁾

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, konjunktivitída, 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	Aneurizma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia ¹⁾ , intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok ¹⁾
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza ¹⁾
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nevoľnosť 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⁾

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	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, alopecia ¹⁾ , svrbenie
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	Zriedkavé	Multiformný erytém ¹⁾ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kožná 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⁾
	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 dvojitlákovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Neznáme	Zvýšenie hmotnosti ²⁾
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Zhoršené hojenie

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

** vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní

1) vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

2) Priemerná zmena hmotnosti oproti východiskovej hodnote v prípade adalimumabu sa pohybuje od 0,3 kg do 1,0 kg pri indikáciách u dospelých v porovnaní s (mínus) – 0,4 kg až 0,4 kg v prípade 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 pivotných kontrolovaných skúšaníach s dospelými a s deťmi sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo aktívna kontrola. Reakcie v mieste vpichu si všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V pivotných kontrolovaných skúšaníach s dospelými a s deťmi liečenými adalimumabom vyskytla infekcia s frekvenciou 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola s frekvenciou 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

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

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

liečbe pediatrických pacientov s uveitídou sa u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov nepozorovali žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí pivotných skúšaní s adalimumabom trvajúcich minimálne 12 týždňov s dospelými pacientmi so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, AS, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, HS, 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 mesiace a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiaca). 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 skvamocelulárne karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

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

V praxi po uvedení lieku na trh od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby, u uvedenom poradí (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v praxi po uvedení lieku na trh hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto skúšaních 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 príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupusová nefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žľazových ciest

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

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

zvýšenia hladín ALT $\geq 3 \times$ ULN sa nevyskytli v skúšaní fázy 3 s adalimumabom s pacientmi s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

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

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom s pacientmi s pediatrickou Crohnovou chorobou, v ktorom sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích schém upravených podľa telesnej hmotnosti po indukčnej liečbe upravenej podľa telesnej hmotnosti do 52 týždňov liečby, sa zvýšenia ALT $\geq 3 \times$ ULN vyskytli u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 užívali súbežné imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom s pacientmi s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím trvajúcim 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 s pediatrickými pacientmi s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT $\geq 3 \times$ ULN.

V kontrolovaných štúdiách s adalimumabom (začiatkové dávky 160 mg v 0. týždni a 80 mg v 2. týždni, následne 40 mg jedenkrát týždenne počínajúc 4. týždňom) u pacientov s HS s trvaním kontrolného obdobia trvajúcim v rozmedzí 12 až 16 týždňov, nastalo zvýšenie ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % kontrolných pacientov.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s adalimumabom (začiatkové dávky 80 mg v 0. týždni, potom 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa 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 adalimumabu fázy 3 s pediatrickými pacientmi 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 0. týždni a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N=63), alebo po začiatkovej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v 0. týždni, 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.

Pri všetkých indikáciách v klinických skúšaniach boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Po uvedení na trh boli však 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 s dospelými bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich so závažnými 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 štúdiách sa nepozorovala žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Libmyris 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 chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a HS. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v čreve vrátane významnej 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 u viac ako 3 000 pacientov vo všetkých klinických skúšaní zameraných na reumatoidnú artritídu. 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 štúdií I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku \geq 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie 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 štúdiu II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a vyššom, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie. Pacientom boli každý druhý týždeň počas 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnaký čas podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného antireumatického lieku modifikujúceho ochorenie.

V RA štúdiu III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a vyššom, 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 štúdiu boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumab 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 počas 10 rokov.

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

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

V RA štúdiách IV a VII sa náležite hodnotila bezpečnosť u 60 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a vyššom. Zaradení pacienti buď práve dostávali adalimumab 40 mg/0,8 ml a hodnotili svoju priemernú bolesť v mieste vpichu ako najmenej 3 cm (na stupnici VAS od 0 do 10 cm), alebo to boli osoby 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 štúdiu IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiu V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou RTG výsledkov). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života. Primárny koncový ukazovateľ v RA štúdiách VI a VII bola bolesť v mieste podania injekcie bezprostredne po podaní injekcie, meraná na stupnici VAS od 0 do 10 cm.

ACR odpoveď

Percentuálny podiel pacientov liečených adalimumabom, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70, bol konzistentný v štúdiách RA I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)

Odpoveď	RA štúdia I ^{a**}		RA štúdia II ^{a**}		RA štúdia III ^{a**}	
	Placebo/M TX ^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	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

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

V štúdiách RA I – IV sa všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet citlivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)) zlepšili v 24. alebo 26. týždni v porovnaní s placebom. 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 do 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 počas 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 počas 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 už po jednom až dvoch týždňoch od začatia liečby.

V RA štúdiu 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 Libmyris v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: ACR odpoveď v RA štúdiu 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						
52. týždeň	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. týždeň	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. týždeň	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. týždeň	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. týždeň	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. týždeň	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie 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 štúdiu 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 počas 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 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a adalimumabom ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy 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 štúdiu III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štruktúrne 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 7).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štruktúrneho 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 štruktúrneho 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 štruktúrneho poškodenia, definovaného ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

Tabuľka 7: 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 štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA 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 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 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 adalimumab/metotrexátom, v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných skúšaní indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdiu III vopred určeným primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. Pri všetkých dávkach/schémach podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdiu III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia,

so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT).

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

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

Bolesť v mieste vpichu

V súhrnných skrížených RA štúdiách VI a VII bol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v bolesti v mieste vpichu ihneď po podaní injekcie pri porovnaní 40 mg/0,8 ml adalimumabu a 40 mg/0,4 ml adalimumabu (stredná hodnota VAS 3,7 cm *oproti* 1,2 cm, stupnica 0 – 10 cm, $p < 0,001$). To predstavuje medián zníženia bolesti v mieste vpichu na úrovni 84 %.

Psoriáza

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

V štúdiu I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1 212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v 33. týždni udržali odpoveď \geq PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znova 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 štúdiu II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej dlhšie ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v 8. týždni a/alebo 12 mali odpoveď \geq PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečených 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 minimálne ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v 16. týždni odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 9 a 10).

Tabuľka 9: Štúdia I so psoriázou (REVEAL) I – Účinnosť v 16. týždni

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

Tabuľka 10: Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) – Účinnosť v 16. týždni

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: Čistý/minimálny	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 33. týždni boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, p < 0,001 (skóre PASI po 33. týždni a v 52. týždni alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6–bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s 33. týždňom). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova 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 predĺženom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze, v ktorej sa všetci pacienti vylúčené zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti alebo tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov nereagujúcich na liečbu, dosiahlo po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) 69,6 % z týchto pacientov skóre PASI 75 a 55,7 % z týchto pacientov skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke.

V otvorenej rozšírenej štúdií sa hodnotilo pri ukončení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období ukončenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času do relapsu (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom ukončení 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 ukončenia 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 ukončenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred ukončením liečby.

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

V otvorenej rozšírenej štúdií s pacientmi, 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 počas 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA „čisté“ alebo „takmer čisté“ pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, v uvedenom poradí [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 počas 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 11). 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 11: Štúdia IV so psoriázou – Účinnosť v 16., 26. a 52. týždni

Koncový ukazovateľ	16. týždeň		26. týždeň		52. týždeň
	Placebom kontrolovaná štúdia	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Placebom kontrolovaná štúdia	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Otvorená fáza liečby 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 \geq 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 verzus placebo

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

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdii s dospelými pacientmi so stredne ťažkou až ťažkou 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 úvodnej dávke 160 mg v 0. týždni; 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. Súbežné používanie antibiotík v priebehu štúdie nebolo dovolené. Po 12 týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (40 mg adalimumabu každý týždeň, 40 mg adalimumabu 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 40 mg adalimumabu 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 úvodnej dávke 160 mg v 0. týždni 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 (40 mg adalimumabu každý týždeň, 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B placebo.

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

Klinická odpoveď

Zníženie zápalových lézií a prevencia zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl boli hodnotené pomocou klinickej odpovede pri hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - HiSCR, minimálne 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 12). U pacientov liečených adalimumabom sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

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

	Štúdia HS I		Štúdia HS II	
	Placebo	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 2 (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 40 mg adalimumabu 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 % *versus* 11,4 %) a vytekajúcich fistúl (30,0 % *versus* 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 liečbou lekom, ktorá bola meraná Dotazníkom na zisťovanie spokojnosti s liečbou - liečba liekom (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).

U pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na 40 mg adalimumabu 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 ukončená (pozri tabuľku 13).

Tabuľka 13: 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 40 mg adalimumabu raz týždenne.

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

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

U pacientov, u ktorých bola liečba adalimumabom ukončená v 12. týždni v štúdiách HS-I a HS-II, sa hodnota HiSCR 12 týždňov po opätovnom zavedení 40 mg adalimumabu raz týždenne vrátila na úrovne podobné tým, ktoré boli pozorované pred ukončením (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 používaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdiu I (CLASSIC I) a v CD štúdiu II (GAIN). V CD štúdiu I bolo 299 pacientov bez predchádzajúcej liečby

antagonistami TNF randomizovaných do jednej zo štyroch liečených skupín; placebo v 0. a 2. týždni, 160 mg adalimumabu v 0. týždni a 80 mg v 2. týždni, 80 mg v 0. týždni a 40 mg v 2. týždni, a 40 mg v 0. týždni a 20 mg v 2. týždni. V CD štúdiu II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg adalimumabu v 0. týždni a 80 mg v 2. týždni alebo placebo v 0. a 2. týždni. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení, a preto sa ďalej nehodnotili.

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

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

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

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

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumab *versus* placebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

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

Počet hospitalizácií a chirurgických výkonov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri adalimumabe v porovnaní s placebom.

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

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň	Adalimumab 40 mg každý týždeň
26. týždeň	N = 170	N = 172	N = 157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. týždeň	N = 170	N = 172	N = 157
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní	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 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do 4. týždňa, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do 12. týždňa. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, nevedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

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

Kvalita života

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

Ulcerózna kolitída

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

V štúdií UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v 0. a 2. týždni a 160 mg adalimumabu v 0. týždni a následne 80 mg v 2. týždni alebo 80 mg adalimumabu v 0. týždni a následne 40 mg v 2. týždni. Po 2. týždni dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v 8 týždni.

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

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v 8. týždni v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdií UC-I (18 % vs. 9 %,

p = 0,031) a v štúdiu UC-II (17 % vs. 9 %, p = 0,019). U 21 zo 41 osôb (51 %), ktorým sa v štúdiu UC-II podával adalimumab a ktorí dosiahli remisiu v 8. týždni, bola dosiahnutá remisia aj v 52. týždni.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v tabuľke 16.

Tabuľka 16: Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdiu UC-II (percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň
52. týždeň	N = 246	N = 248
Klinická odpoveď	18 %	30 %*
Klinická remisia	9 %	17 %*
Hojenie sliznice	15 %	25 %*
Remisia bez steroidov po ≥ 90 dní ^a	6 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 150)
8. a 52. týždeň		
Udržanie odpovede	12 %	24 %**
Udržanie remisie	4 %	8 %*
Udržanie hojenia sliznice	11 %	19 %*

Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1 ;

Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 alebo absolútny RBS 0 alebo 1;

* p < 0,05 párové porovnanie hodnôt po adalimumabe v porovnaní s placebom

** p < 0,001 párové porovnanie hodnôt po adalimumabe v porovnaní s placebom.

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v 8. týždni, malo v 52. týždni 47 % odozvu, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdiu UC-II zlyhala predtým liečba antagonistom TNF infliximabom. Účinnosť adalimumabu u týchto pacientov bola znížená v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli liečení antagonistom TNF. Medzi pacientmi, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF, dosiahli v 52. týždni remisiu 3 % pacientov na placebo a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UC-I a UC-II mali možnosť prejsť do otvorenej dlhodobej rozšírenej štúdie (UC-III). Po 3 rokoch liečby adalimumabom 75 % pacientov (301/402) zotrvalo v klinickej remisii podľa parciálneho Mayo skóre.

Frekvencia hospitalizácií

Počas 52-týždňového sledovania v štúdiách UC-I a UC-II bola v ramene s adalimumabom pozorovaná nižšia frekvencia hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a hospitalizácií súvisiacich s UC v porovnaní s ramenom s placebom. Počet hospitalizácií z akejkoľvek príčiny v skupine liečenej adalimumabom bol 0,18 pacientorokov v porovnaní s 0,26 pacientorokov v skupine s placebom a zodpovedajúce údaje pre hospitalizácie súvisiace s UC boli 0,12 pacientorokov v porovnaní s 0,22 pacientorokov.

Kvalita života

V štúdiu UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ).

Uveitída

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

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

V štúdií UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich si 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 ukončením podávania 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, ak 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 17). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 1).

Tabuľka 17: Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

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

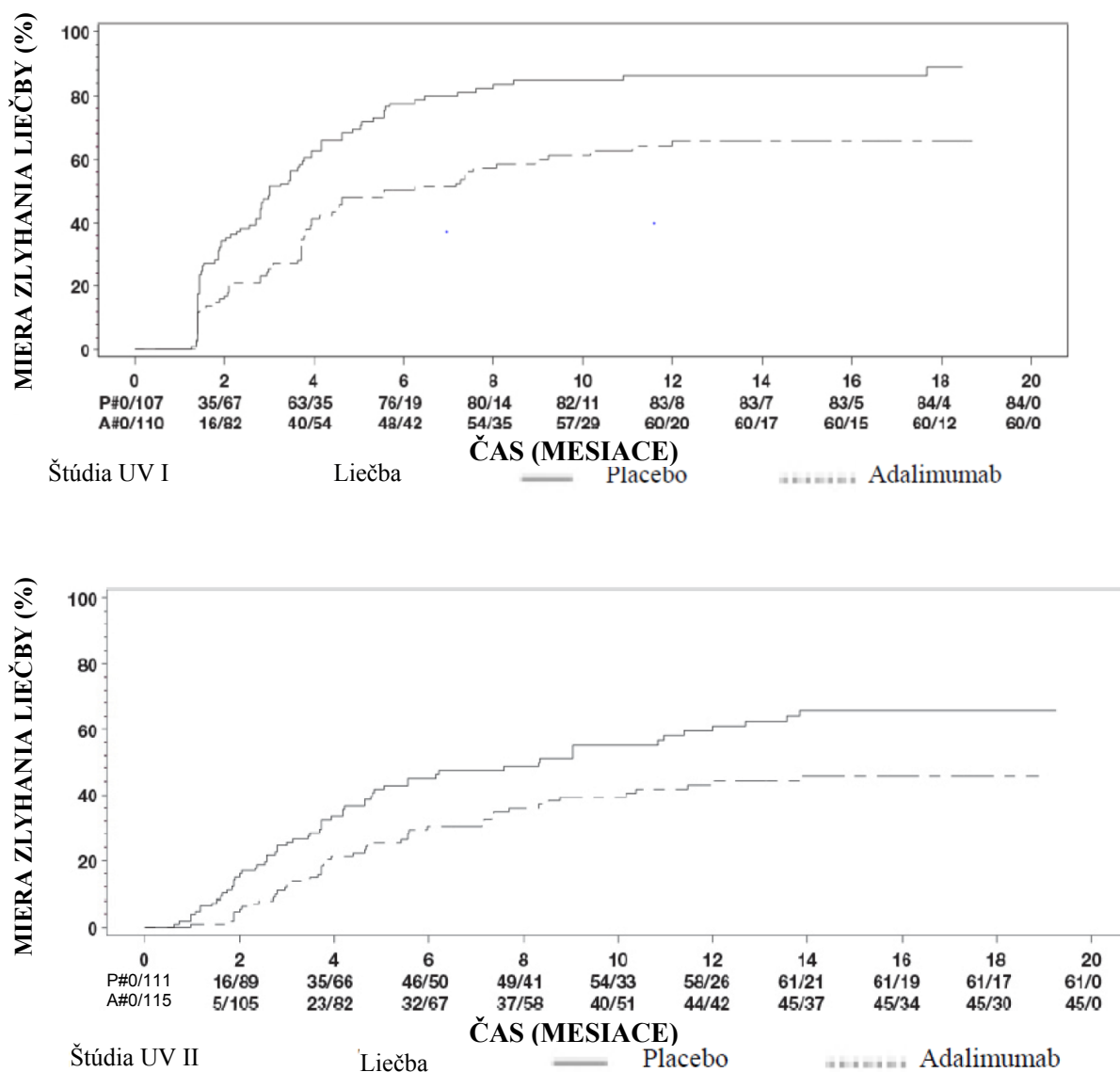
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

^a HR adalimumabu oproti placebo 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 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 súbežnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie < 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 osôb. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na

štúdií, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich udalostí 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 štúdií UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdií UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdií UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdií UV II.

Imunogenita

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

Pediatrická populácia

Hidradenitis suppurativa u dospelých pacientov

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania s adalimumabom s dospelými pacientmi s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospelých pacientov s HS sa predpokladá na základe preukázanej účinnosti a vzťahu expozície a odpovede u dospelých pacientov s HS a pravdepodobnosti, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinky účinnej látky 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 a 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 osôb vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) so skóre > 30. U týchto osôb musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Osoby mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

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

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

Tabuľka 18: Udržiavací režim

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

Výsledky účinnosti

Primárny koncový ukazovateľ v štúdií bola klinická remisia v 26. týždni, definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o minimálne 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 19. Percentuálne vyjadrenie ukončenia liečby kortikosteroidmi alebo imunomodulátormi sú uvedené v tabuľke 20.

Tabuľka 19: Pediatrická CD štúdia, Klinická remisia PCDAI a odpoveď

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

* porovnanie hodnoty p štandardná dávka *versus* nízka dávka

Tabuľka 20: Pediatrická CD štúdia, Ukončenie liečby kortikosteroidmi alebo imunomodulátormi a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota p ¹
Ukončenie liečby kortikosteroidmi	N = 33	N = 38	
26. týždeň	84,8 %	65,8 %	0,066
52. týždeň	69,7 %	60,5 %	0,420
Ukončenie liečby imunomodulátormi²	N = 60	N = 57	
52. týždeň	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ porovnanie hodnoty p štandardná dávka *versus* nízka dávka

² imunosupresívna liečba mohla byť ukončená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či osoba spĺňa kritéria klinickej odpovede

³ definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do 26. a 52. týždňa sa pozorovali v oboch liečebných skupinách.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom sa pozorovali v oboch liečebných skupinách aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní s 93 pediatrickými pacientmi 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 zaradenia 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 0. týždni 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 0. týždni, liečbu placebo 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 zaradení v indukčnom období, otvorenú liečbu adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v 0. týždni a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni.

V 8. týždni bolo 62 pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS ≥ 2 body a $\geq 30\%$ v porovnaní so začiatočným 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 vzplanutia 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 koncovými ukazovateľmi štúdie 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 21.

Tabuľka 21: Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Maximálne 160 mg adalimumabu^a v 0. týždni/placebo v 1. týždni N = 30	Adalimumab^{b, c} Maximálne 160 mg v 0. týždni 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 0. týždni, 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 0. týždni a 1. týždni

a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni

^c Nezáhŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v

0. týždni a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni

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

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

V 52. týždni sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u respondérov v 8. týždni, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a $\geq 30\%$ v porovnaní so začiatočným stavom) u pacientov reagujúcich na liečbu v 8. týždni, zahojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u pacientov reagujúcich na liečbu v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov remisii v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali 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 22).

Tabuľka 22: 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 pacientov reagujúcich na liečbu podľa PMS v 8. týždni	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpoveď u pacientov reagujúcich na liečbu podľa PMS v 8. týždni	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zahojenie sliznice u pacientov reagujúcich na liečbu 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 pacientov reagujúcich na liečbu podľa PMS v 8. týždni ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň ^c U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým ukazovateľom v 52. týždni považovali za pacientov nereagujúcich na liečbu.		

Ďalšie sledované koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI ≥ 20 bodov v porovnaní so začiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. a 52. týždni (tabuľka 23).

Tabuľka 23: Výsledky sledovaných koncových ukazovateľov podľa indexu PUCAI

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

Z 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 sa pozorovalo 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 so začiatočným stavom.

V skupinách liečených adalimumabom sa pozoroval klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní so začiatočným stavom a u osôb s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň sa pozoroval klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní so začiatočným stavom.

Uveitída u pediatrických pacientov

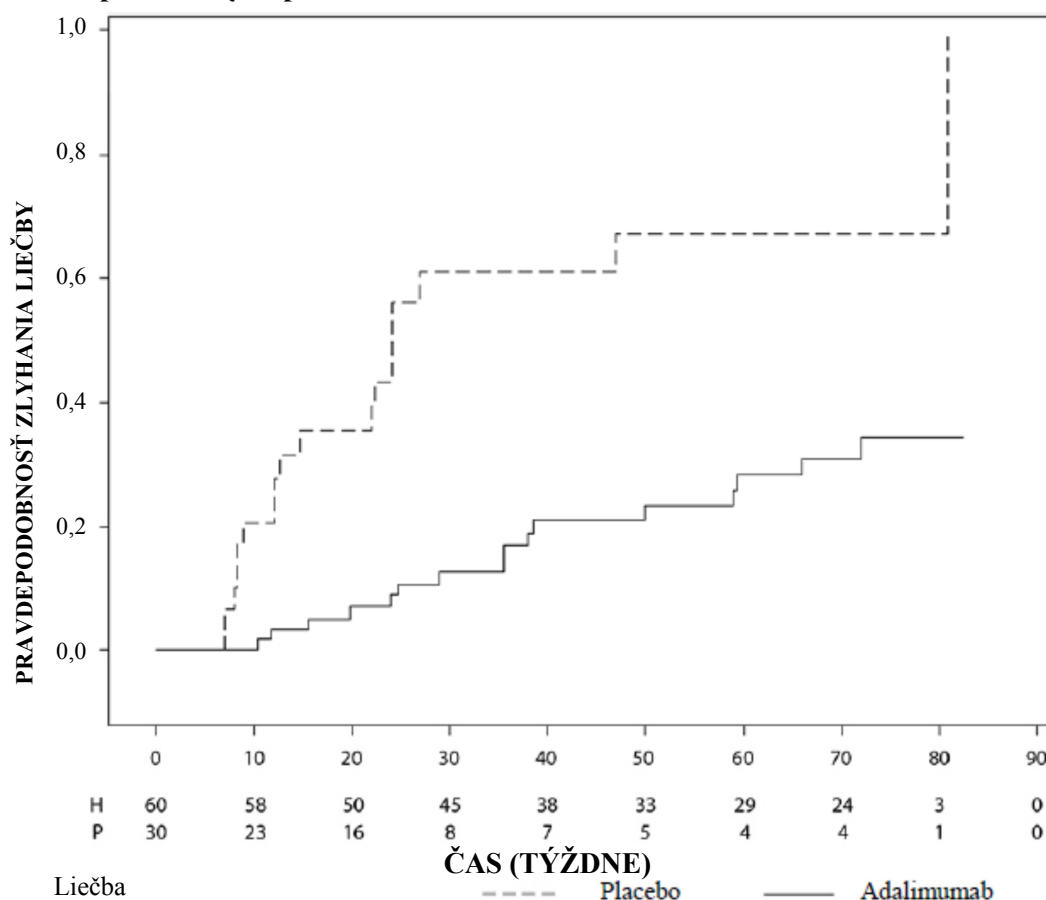
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s 90 pediatrickými pacientmi vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriornou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali 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 sa vyskytlo u menej ako polovice týchto pacientov. Adalimumab významne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z miery rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

Obrázok 2 Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdiu s pediatrickými pacientmi s uveitídou



Poznámka: P = placebo (počet rizikových osôb); A = adalimumab (počet rizikových osôb).

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 vykonaných s referenčným produktom, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie

adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

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

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

U dospelých pacientov s HS sa pri dávke 160 mg adalimumabu v 0. týždni, po ktorej nasledovala dávka 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 koncentrácie približne od 8 do 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). 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 sa odporúča pre dospelých.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg adalimumabu v 0. týždni nasledovaná dávkou 40 mg adalimumabu v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg adalimumabu v 0. týždni nasledovaná 80 mg adalimumabu v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U 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 pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v 0. a 2. týždni, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V 4. týždni boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň) alebo s nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (\pm SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždni 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 zostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie (\pm SD) koncentrácie adalimumabu $9,5 \pm 5,6$ µg/ml v skupine so štandardnou dávkou a $3,5 \pm 2,2$ µg/ml v skupine s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v 52. týždni priemerné (\pm SD) sérové koncentrácie adalimumabu $15,3 \pm 11,4$ 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 0. týždni, po ktorej nasledovala dávka 80 mg adalimumabu v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 µg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 µg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržiavacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

Po subkutánnom 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 0. týždni, 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 \geq 40 kg s CD a UC).

Vzťah expozícia – odpoveď v pediatrickej populácii

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

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, v uvedenom poradí. 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 a 1,9 - 10,5, v uvedenom poradí).

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 merateľnými AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Štúdia embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja sa vykonala na opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), neodhalila žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa nevykonali z dôvodu chýbajúcich vhodných modelov

pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hľadavcov a na vznik neutralizačných protilátok u hľadavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
sacharóza
polysorbát 80
voda na injekcie
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí 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

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

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka sa môže uchovávať pri teplote do maximálne 25 °C počas obdobia až 30 dní. Naplnená injekčná striekačka sa musí zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 30-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,8 ml injekčného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke zo skla typu I s pevnou injekčnou ihlou s veľkosťou 29, rozšírenými prúžkami na prsty a chráničom injekčnej ihly a piestovou zátkou (brómbutylová guma).

Veľkosti balenia: 1 naplnená injekčná striekačka balená v PVC/PE blistri s 1 alkoholom napusteným tampónom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1590/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2021

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)

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Nemecko

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

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**

Informačná karta pacienta (dospelí a pediatrickí pacienti) obsahuje nasledovné kľúčové prvky:

- infekcie vrátane tuberkulózy
- rakovina
- problémy s nervovým systémom
- očkovania

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÁ ŠKATUĽKA PRE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka
1 alkoholom napustený tampón
2 naplnené injekčné striekačky
2 alkoholom napustené tampóny
6 naplnených injekčných striekačiek
6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Libmyris 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

TEXT BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Informácie o uchovávaní si pozrite v písomnej informácii.

40 mg/0,4 ml

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Libmyris 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

KARTÓNOVÁ ŠKATUĽKA PRE NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero
1 alkoholom napustený tampón
2 naplnené perá
2 alkoholom napustené tampóny
6 naplnených pier
6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.
Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005
EU/1/21/1590/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Libmyris 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

TEXT BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Informácie o uchovávaní si pozrite v písomnej informácii.

40 mg/0,4 ml

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Libmyris 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

KARTÓNOVÁ ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Libmyris 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka
1 alkoholom napustený tampón

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie.

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní si pozrite v písomnej informácii.
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1590/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Libmyris 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

TEXT BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Libmyris 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Informácie o uchovávaní si pozrite v písomnej informácii.

80 mg/0,8 ml

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Libmyris 80 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

80 mg/0,8 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartu pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Libmyris a počas liečby Libmyris. **Majte túto Informačnú kartu pacienta vždy pri sebe počas liečby a po dobu 4 mesiacov od podania poslednej injekcie Libmyris.**
- 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 Libmyris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Libmyris
3. Ako používať Libmyris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Libmyris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Libmyris a na čo sa používa

Libmyris obsahuje liečivo adalimumab.

Libmyris sa používa na liečbu:

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

Účinná látka Libmyris, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach

uvedených vyššie. Tým, že sa Libmyris naviaže na TNF α , zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

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

Libmyris sa môže použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

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

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

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

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

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

Artritída spojená s entezitídou

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

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

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

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

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

Psoriatická artritída

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

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

Ložisková psoriáza

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

Libmyris sa používa na liečbu

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

Hidradenitis suppurativa

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

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Libmyris

Nepoužívajte Libmyris

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

Upozornenia a opatrenia

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

Alergické reakcie

- Ak dostanete alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudi, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Libmyris a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte infekciu vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Libmyris. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.
- V priebehu liečby Libmyris môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať:
 - tuberkulózu
 - infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami
 - závažnú infekciu v krvi (sepsa)V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať Libmyris na nejakú dobu.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
- Ak je váš vek vyšší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Libmyris náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár máte počas liečby Libmyris venovať osobitnú pozornosť prejavom infekcie. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste niekedy v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Libmyris.

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetří vás lekár pred začiatkom liečby Libmyris na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skriningové testy (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonalie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej karty pacienta**.
- Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.
- Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

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

Chirurgický alebo stomatologický výkon

- Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický výkon, povedzte svojmu lekárovi, že používate Libmyris. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Libmyris.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izoláciu vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Libmyris. Ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Libmyris.
 - Predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to s lekárom.
 - Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Libmyris.
 - Ak ste sa počas tehotenstva liečili Libmyris, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Libmyris, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Libmyris, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhávanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhávanie a liečite sa Libmyris, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhávania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte závažné ochorenie srdca. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhávania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Libmyris.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krviniek, ktoré bojujú proti infekciám alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete

horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára.

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
 - Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
 - Ak používate Libmyris, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich adalimumab, sa pozorovali zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov sa liečili aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
 - Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Libmyris azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
 - U pacientov používajúcich adalimumab sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
 - Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

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

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je to možné, deti majú byť zaočkované ešte predtým, ako začnú používať Libmyris.

Iné lieky a Libmyris

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

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie nesmiete používať Libmyris s liekmi, ktoré obsahujú nasledovné liečivá:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris sa môže podávať spolu s:

- metotrexátom
- určitými antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi, obsahujúcimi zlato)
- steroidmi alebo liekom proti bolesti vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Máte zväziť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu, a pokračovať v jej používaní minimálne 5 mesiacov po poslednom podaní Libmyris.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že môžete byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

- Libmyris 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.
- Libmyris sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Libmyris počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Libmyris, ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach si pozrite v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Libmyris môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovanie alebo obsluhovať stroje. Po podaní Libmyris sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

Libmyris obsahuje sodík

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

3. Ako používať Libmyris

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

Odporúčané dávky pre Libmyris pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledovnej tabuľke. Ak potrebujete inú dávku, váš lekár môže predpísať inú silu Libmyris,.

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

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou

Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

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

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg	Lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

	(ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	
Deti a dospelí vo veku od 6 do 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.*	Lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.*

* Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto nie je možné podávať Libmyris pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospelí vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	V používaní adalimumabu v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.
Deti a dospelí vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	V používaní adalimumabu v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky

Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Libmyris. Libmyris je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospelávajúci vo veku od 2 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 30 kg	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Libmyris sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podávania

Libmyris sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Libmyris je uvedený v časti 7 „Pokyny na použitie“.

Ak použijete viac Libmyris, ako máte

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

Ak zabudnete použiť Libmyris

Ak si zabudnete podať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Libmyris 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 Libmyris

Rozhodnutie prestať používať Libmyris prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Libmyris, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredne závažného charakteru. Niektoré však môžu byť závažné a môžu si vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednom podaní injekcie Libmyris.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledovného

- závažná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehltaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak spozorujete čokoľvek z nasledovného

- prejavy infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť

- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
- prejavy a príznaky naznačujúce ochorenia krvi, ako je 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, sčervenenia alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- 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 gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie pohlavného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako je típnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očnému viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu)
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst)

- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (ako je 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 hrudi
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- oportúnne infekcie (čo zahŕňa 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
- rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- cievna mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy), spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčnikové kamene
- stukovatenie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída (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)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá rakovina krvi, 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 telesnej hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok telesnej 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 osôb)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu 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 Libmyris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku/škatuľke po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Libmyris uchovávať pri teplote od 20 °C do 25 °C počas obdobia maximálne 30 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle injekčnú striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri teplote od 20 °C do 25 °C, **musíte ju použiť do 30 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste injekčnú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nepoužite tento liek, ak je tekutina zakalená, má zmenenú farbu alebo sa v nej nachádzajú vločky alebo častice.

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 Libmyris obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH)

Ako vyzerá Libmyris a obsah balenia

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s ochranným krytom injekčnej ihly sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu, ktorý je rozpustený v 0,4 ml roztoku. Naplnená injekčná striekačka Libmyris je sklenená injekčná striekačka obsahujúca roztok adalimumabu.

Každé balenie obsahuje 1, 2 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek balených v blistri s 1, 2 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Libmyris môže byť dostupná ako naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

Výrobcovia

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach,
Nemecko

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

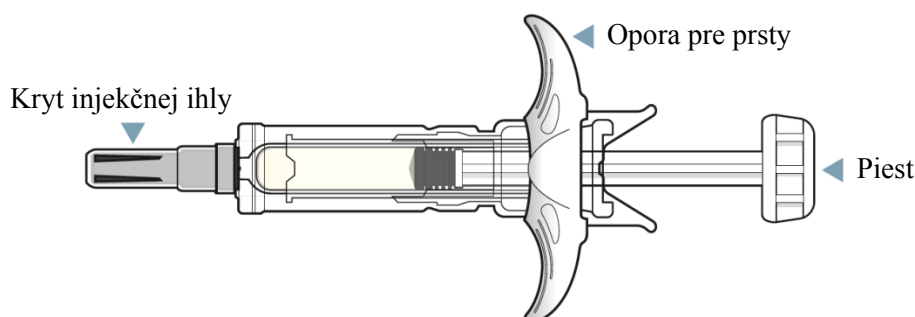
7. Pokyny na použitie

POKYNY NA POUŽITIE

Libmyris (adalimumab) naplnená injekčná striekačka 40 mg/0,4 ml injekčný roztok na subkutánne použitie

Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky Libmyris si pozorne prečítajte tieto pokyny na použitie

Naplnená injekčná striekačka Libmyris na jednorazové použitie



Dôležité informácie, ktoré musíte vedieť pred podaním jednorazovej naplnenej injekčnej striekačky Libmyris

Dôležité informácie:

- Len na podkožné podanie injekcie
- **Nepoužívajte** injekčnú striekačku a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ak:
 - je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice
 - uplynul dátum expirácie (EXP)
 - bol roztok zmrazený (hoci sa rozmrazil) alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle
 - naplnená injekčná striekačka spadla alebo je prasknutá
- Kryt injekčnej ihly odstráňte bezprostredne pred podaním injekcie. Libmyris uchovávajte mimo dosahu detí.
- V 5. časti písomnej informácie pre používateľa si prečítajte, ako treba uchovávať jednorazovú naplnenú injekčnú striekačku Libmyris.

Pred podaním injekcie

Váš lekár vám pred prvým použitím naplnenej injekčnej striekačky Libmyris na jednorazové použitie ukáže, ako ju máte používať.

Súčasné používanie injekčnej striekačky s adalimumabom:

Aj keď ste už používali iné injekčné striekačky s adalimumabom dostupné na trhu, pred podaním injekcie si prečítajte celé pokyny, aby ste vedeli, ako máte správne používať túto pomôcku.

Máte otázky týkajúce sa používania naplnenej injekčnej striekačky Libmyris?

Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára.

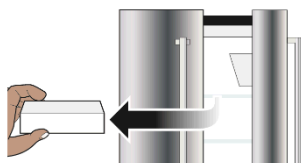
Príprava na podanie injekcie naplnenej injekčnej striekačky Libmyris

1. KROK: Vyberte injekčnú striekačku z chladničky a nechajte ju zohrievať sa na teplotu 20 °C až 25 °C počas 15 – 30 minút

1.1 Vyberte Libmyris z chladničky (pozri obrázok A).

1.2 Pred podaním injekcie nechajte Libmyris 15 až 30 minút pri teplote 20 °C až 25 °C. (pozri obrázok B).

- **Neodstraňujte** sivý kryt injekčnej ihly, kým Libmyris nedosiahne teplotu 20 °C až 25 °C.
- **Nezohrievajte** Libmyris iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** ju v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode.
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku v prípade, že tekutina zamrzla (hoci sa rozmrazila).



Obrázok A



Obrázok B

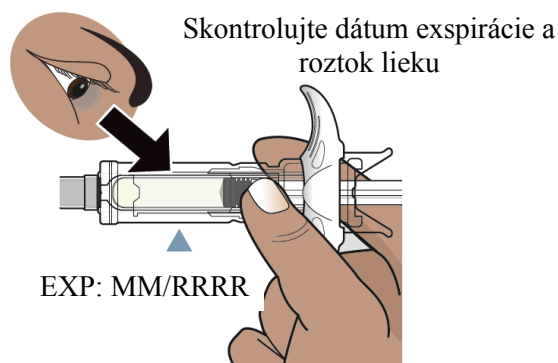
2. KROK: Skontrolujte dátum expirácie a roztok lieku

2.1 Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplnenej injekčnej striekačky (pozri obrázok C).

- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku po uplynutí dátumu expirácie (EXP).

2.2 Skontrolujte, či je roztok lieku v injekčnej striekačke číry a bezfarebný (obrázok C).

- **Nepoužívajte** injekčnej striekačky a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik, ak je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice.



Obrázok C

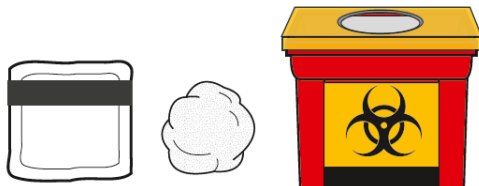
3. KROK: Pripravte si potreby a umyte si ruky

3.1 Pripravte si na čistý povrch nasledovné pomôcky (pozri obrázok D):

1 naplnenú injekčnú striekačku na jednorazové použitie a alkoholom napustený tampón.

- 1 vatový tampón alebo gázový tampón (nie je súčasťou balenia).
- nádobu na likvidáciu ostrého odpadu odolnú proti prepichnutiu (nie je súčasťou balenia).
Pozri krok 9.

Alkoholom
napustený
tampón



Obrázok D

3.2 Umyte a osušte si ruky (pozri obrázok E).



Obrázok E

Podanie naplnenej injekčnej striekačky Libmyris

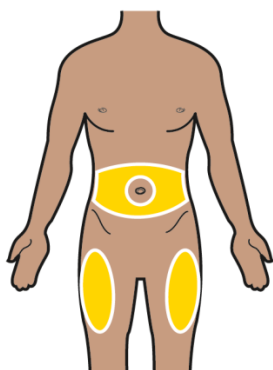
4. KROK: Vyberte si a očistite si miesto na podanie injekcie

4.1 Vyberte si miesto na podanie injekcie (pozri obrázok F):

- Na prednej strane stehien alebo
- na bruchu najmenej 5 cm od pupka.
- Nové miesto podania injekcie má byť iné (vzdialené minimálne 3 cm od posledného miesta podania injekcie).

4.2 Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom (pozri obrázok G).

- Nepodávajte si injekciu cez odev.
- Nepodávajte si injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodrená, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí so psoriázou.



Obrázok F



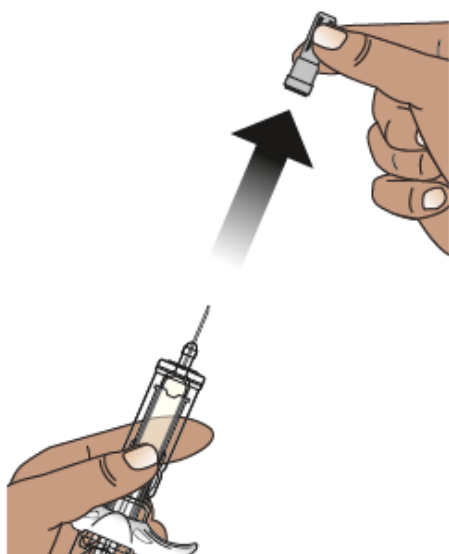
Obrázok G

5. KROK: Odoberte kryt injekčnej ihly

5.1 Držte naplnenú injekčnú striekačku v jednej ruke (pozri obrázok H).

5.2 Jemne snímte kryt injekčnej ihly druhou rukou (pozri obrázok H).

- Kryt injekčnej ihly zahod'te.
- Nepoužívajte ho znovu na zakrytie injekčnej ihly.
- Nedotýkajte sa injekčnej ihly prstami, ani nedovoľte, aby injekčná ihla prišla s čímkoľvek do kontaktu.
- Držte naplnenú injekčnú striekačku injekčnou ihlou nahor. V naplnenej injekčnej striekačke môžu byť vzduchové bubliny. Pomaly stlačte piest dovnútra, aby ste vytlačili injekčnou ihlou vzduch von.
- Na konci injekčnej ihly môže byť kvapka tekutiny. Je to normálne.



Obrázok H

6. KROK: Uchopte injekčnú striekačku a vytvorte kožný záhyb

6.1 Držte telo naplnenej injekčnej striekačky jednou rukou medzi palcom a ukazovákom tak, ako by ste držali ceruzku (pozri obrázok I). Nikdy neťahajte piest nazad.

6.2 Druhou rukou jemne stlačte (vytvorte záhyb) oblasť očistenej kože v mieste podania injekcie (brucho alebo stehno) (pozri obrázok J). Pevne držte kožu.



Obrázok I



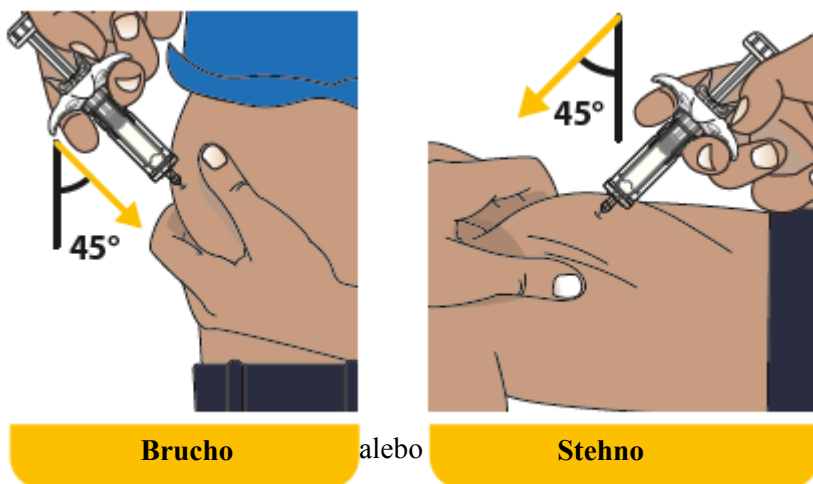
Obrázok J

7. KROK: Podanie injekcie obsahujúcej liek

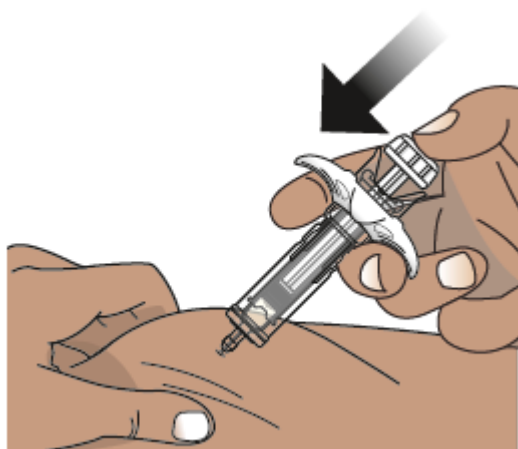
7.1 Injekčnú ihlu vpichnete do kožného záhybu pod uhlom 45 stupňov rýchlym pohybom ako pri hádzaní šípok (pozri obrázok K).

- Keď je injekčná ihla vpichnutá, uvoľnite kožu.

7.2 Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetok roztok podaný a naplnená injekčná striekačka nie je prázdna (pozri obrázok L).



Obrázok K



Obrázok L

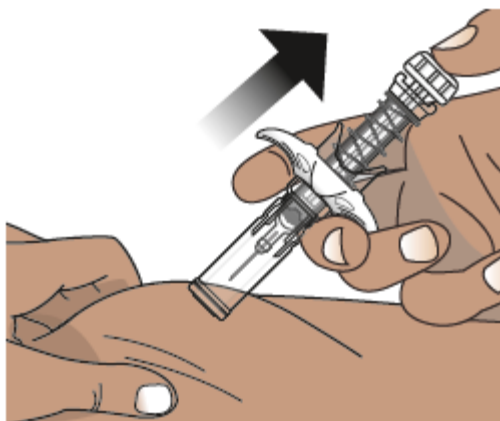
8. KROK: Umožnite pomocou naplnenej injekčnej striekačky vytiahnuť injekčnú ihlu z kože

8.1 Pomaly odsuňte prst z piestu. Piest sa spolu s vaším prstom vysunie a vytiahne injekčnú ihlu z miesta podania do chrániča ihly (pozri obrázok M).

- Injekčná ihla sa nevytiahne, pokiaľ nie je podaný všetok roztok. Ak si myslíte, že ste si nepodalí úplnú dávku, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře.
- Po vtiahnutí injekčnej ihly je normálne vidieť pružinu okolo piesta.

8.2 Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.

- **Nepretierajte.**
- Ľahké krvácanie v mieste vpichu injekcie je normálne.



Obrázok M

Likvidácia naplnenej injekčnej striekačky Libmvris

9. KROK: Použitú injekčnú striekačku zlikvidujte v nádobe na ostrý odpad

9.1 Použitú injekčnú ihlu, striekačku a ostré predmety hneď po použití odhoďte do nádoby na ostrý odpad (pozri obrázok N).

- **Nevyhadzujte** (nelikvidujte) injekčné ihly a striekačky do domového odpadu.

9.2 Kryt injekčnej ihly, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza a obal sa môžu zlikvidovať s domovým odpadom.



Obrázok N

Ďalšie informácie týkajúce sa likvidácie

- Ak nemáte nádobu na ostré predmety, môžete použiť kontajner na domový odpad, ktorý:
 - je vyrobený z odolného plastu,
 - sa dá zatvoriť tesne priliehavým vrchnákom odolným proti prepichnutiu tak, aby nevypadávali ostré predmety,
 - je vo zvislej a stabilnej polohe počas používania,
 - je odolný proti pretečeniu, a
 - riadne označíte varovaním, že v kontajneri je nebezpečný odpad.

Keď bude nádoba na ostrý odpad takmer plná, budete musieť postupovať podľa vašich miestnych pokynov týkajúcich sa správneho spôsobu likvidácie nádoby na ostrý odpad.

Neodhadzujte použitú nádobu na ostrý odpad do domového odpadu. **Nerecyklujte** použitú nádobu na ostrý odpad.

Ak máte akékoľvek otázky, požiadajte o pomoc svojho lekára.

Písomná informácia pre používateľa

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere adalimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartu pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Libmyris a počas liečby Libmyris. Majte túto **Informačnú kartu pacienta vždy pri sebe počas liečby a po dobu 4 mesiacov od podania poslednej injekcie Libmyris**.
- 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 Libmyris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Libmyris
3. Ako používať Libmyris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Libmyris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Libmyris a na čo sa používa

Libmyris obsahuje liečivo adalimumab.

Libmyris sa používa na liečbu:

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

Účinná látka Libmyris, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach

uvedených vyššie. Tým, že sa Libmyris naviaže na TNF α , zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

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

Libmyris sa môže použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

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

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

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

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

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

Artritída spojená s entezitídou

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

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

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

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

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

Psoriatická artritída

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

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

Ložisková psoriáza

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

Libmyris sa používa na liečbu

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

Hidradenitis suppurativa

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

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Libmyris

Nepoužívajte Libmyris

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

Upozornenia a opatrenia

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

Alergické reakcie

- Ak dostanete alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudi, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Libmyris a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte infekciu vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Libmyris. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.
- V priebehu liečby Libmyris môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať:
 - tuberkulózu
 - infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami
 - závažnú infekciu v krvi (sepsa)V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať Libmyris na nejakú dobu.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
- Ak je váš vek vyšší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Libmyris náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár máte počas liečby Libmyris venovať osobitnú pozornosť prejavom infekcie. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste niekedy v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Libmyris.

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetří vás lekár pred začiatkom liečby Libmyris na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skriningové testy (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonalie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej karty pacienta**.
- Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.
- Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

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

Chirurgický alebo stomatologický výkon

- Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický výkon, povedzte svojmu lekárovi, že používate Libmyris. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Libmyris.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolálnu vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Libmyris. Ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Libmyris.
 - Predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to s lekárom.
 - Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Libmyris.
 - Ak ste sa počas tehotenstva liečili Libmyris, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Libmyris, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Libmyris, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhávanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhávanie a liečite sa Libmyris, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhávania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte závažné ochorenie srdca. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhávania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Libmyris.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krviniek, ktoré bojujú proti infekciám alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete

horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára.

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
 - Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
 - Ak používate Libmyris, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich adalimumab, sa pozorovali zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov sa liečili aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
 - Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Libmyris azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
 - U pacientov používajúcich adalimumab sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
 - Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

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

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je to možné, deti majú byť zaočkované ešte predtým, ako začnú používať Libmyris.

Iné lieky a Libmyris

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

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie nesmiete používať Libmyris s liekmi, ktoré obsahujú nasledovné liečivá:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris sa môže podávať spolu s:

- metotrexátom
- určitými antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi, obsahujúcimi zlato)
- steroidmi alebo liekom proti bolesti vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Máte zväziť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu, a pokračovať v jej používaní minimálne 5 mesiacov po poslednom podaní Libmyris.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že môžete byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

- Libmyris 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.
- Libmyris sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Libmyris počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Libmyris, ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach si pozrite v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Libmyris môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovanie alebo obsluhovať stroje. Po podaní Libmyris sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

3. Ako používať Libmyris

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

Odporúčané dávky pre Libmyris pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledovnej tabuľke. Ak potrebujete inú dávku, váš lekár môže predpísať inú silu Libmyris,.

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

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospelávajúci vo veku od 4 do 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

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

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Deti, dospelávajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne.	Lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

	Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.*	Lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.*

* Libmyris je dostupná len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky, 40 mg naplneného pera a 80 mg naplnenej injekčnej striekačky. Preto nie je možné podávať Libmyris pacientom, ktorí potrebujú nižšiu než plnú 40 mg dávku.

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

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Libmyris. Libmyris je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospievajúci vo veku	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú

od 2 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 30 kg		dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Libmyris sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
--	--	---

Spôsob a cesta podávania

Libmyris sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Libmyris je uvedený v časti 7 „Pokyny na použitie“.

Ak použijete viac Libmyris, ako máte

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

Ak zabudnete použiť Libmyris

Ak si zabudnete podať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Libmyris 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 Libmyris

Rozhodnutie prestať používať Libmyris prekonzultujte so svojím lekárom. Ak prestanete používať Libmyris, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredne závažného charakteru. Niektoré však môžu byť závažné a môžu si vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednom podaní injekcie Libmyris.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledovného

- závažná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehltaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak spozorujete čokoľvek z nasledovného

- prejavy infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
- prejavy a príznaky naznačujúce ochorenia krvi, ako je 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, sčervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- 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 gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie pohlavného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako je trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očného viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu)
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst)
- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (ako je ekzém)
- lámanie nechtov na rukách a nohách
- zvýšené potenie

- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudi
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- oportúnne infekcie (čo zahŕňa 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
- rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- cievna mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy), spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene
- stukovatenie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex

- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída (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)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá rakovina krvi, 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 telesnej hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok telesnej 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 osôb)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu 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 Prilohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Libmyris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku/škatuľke po skratke 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 vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednotlivé naplnené pero Libmyris uchovávať pri teplote 20 °C až 25 °C počas maximálne 30 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri teplote od 20 °C do 25 °C, **musíte ho použiť do 30 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste pero prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nepoužite tento liek, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo sa v nej nachádzajú vločky alebo častice.

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 Libmyris obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH)

Ako vyzerá Libmyris a obsah balenia

Libmyris 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva vo forme 0,4 ml injekčného roztoku vo vopred naplnenom ihlovom injekčnom systéme (autoinjektor) obsahujúcom naplnenú sklenenú striekačku s pevnou injekčnou ihlou a piestovou zátkou (brómbutylová guma). Pero je jednorazová, ručná, mechanická injekčná pomôcka na jedno použitie.

Každé balenie obsahuje 1, 2 alebo 6 naplnených pier balených v blistri s 1, 2 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Libmyris môže byť dostupná ako naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

Výrobcovia

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Nemecko

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR} {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

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

7. Pokyny na použitie

POKYNY NA POUŽITIE

Libmyris (adalimumab) naplnené pero 40 mg/0,4 ml injekčný roztok na subkutánne použitie

Pred použitím jednorazovej naplneneého pera Libmyris si pozorne prečítajte tieto pokyny na použitie

Pred podaním injekcie

Váš lekár vám pred prvým použitím naplneneého pera Libmyris na jednorazové použitie ukáže, ako ho máte používať.

Aj keď ste už niekedy používali iné perá obsahujúce adalimumab dostupné na trhu, toto pero funguje inak ako ostatné perá. Pred podaním injekcie si prečítajte celé tieto pokyny na použitie, aby ste vedeli, ako máte správne používať naplnené pero Libmyris.

Dôležité informácie

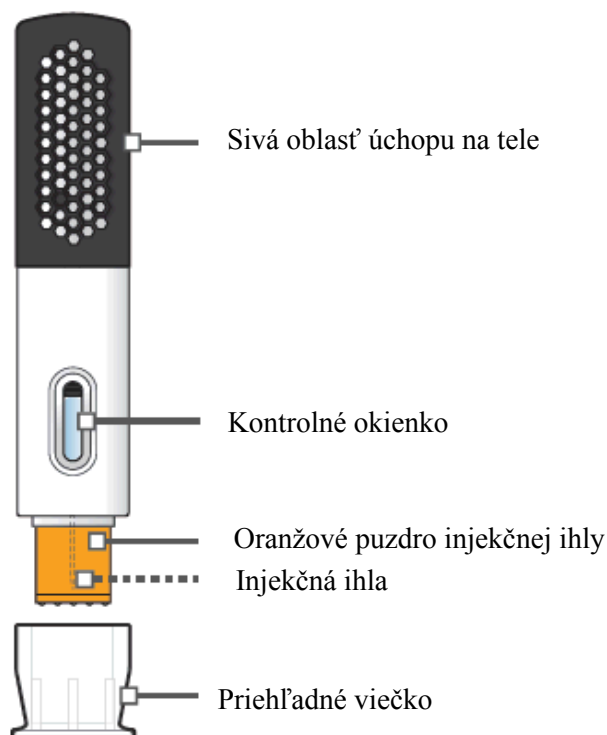
Nepoužívajte pero a kontaktujte svojho lekár alebo lekárnika, ak:

- Je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice.
- Uplynul dátum použiteľnosti (EXP).
- Pero bolo ponechané na priamom slnečnom svetle.
- Pero spadlo alebo je prasknuté.

Priehľadné viečko odstráňte až bezprostredne pred podaním injekcie. Naplnené pero Libmyris na jednorazové použitie uchovávajte mimo dosahu detí.

Pred použitím jednorazového naplneneého pera Libmyris si prečítajte pokyny na všetkých stranách.

Naplnené pero Libmyris



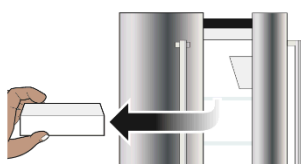
Ako mám uchovávať naplnené pero Libmyris na jednorazové použitie?

Naplnené pero Libmyris na jednorazové použitie uchovávajte v pôvodnom obale v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. V prípade potreby, napríklad pri cestovaní, môžete naplnené pero Libmyris uchovávať aj pri teplote 20 °C až 25 °C až **30 dní**.

Viac informácií nájdete v 5. časti písomnej informácie pre používateľa.

1. KROK: Pred podaním injekcie vyberte naplnené pero Libmyris z chladničky a nechajte ho pri teplote 20 °C až 25 °C počas 15 – 30 minút

1a. Krok. Vyberte naplnené pero Libmyris z chladničky (pozri obrázok A).



Obrázok A

1b Krok. Pred použitím nechajte naplnené pero Libmyris 15 až 30 minút pri teplote 20 °C až 25 °C (pozri obrázok B).



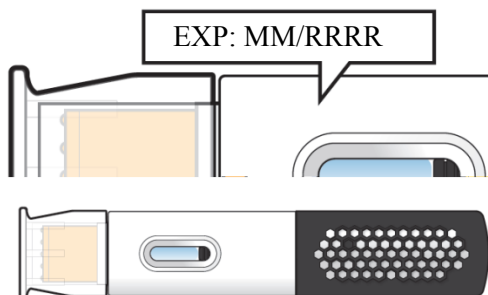
Obrázok B

- **Neodstraňujte** priehľadné viečko, kým naplnené pero Libmyris nedosiahne teplotu 20 °C až 25 °C.

- **Nezohrievajte** naplnené pero Libmyris iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode
- **Nepoužite** naplnené pero, v prípade, že roztok zamrzol (hoci sa rozmrazil).

2. KROK: Skontrolujte dátum expirácie, pripravte si potreby a umyte si ruky

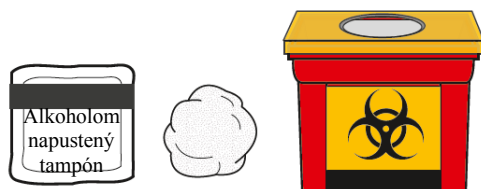
2a. Krok. Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplneného pera Libmyris (pozri obrázok C). **Nepoužívajte** naplnené pero Libmyris po uplynutí dátumu expirácie.



Obrázok C

2b. Krok. Pripravte si na čistý povrch nasledovné pomôcky (pozri obrázok D):

- 1 naplnené pero Libmyris a alkoholom napustený tampón.
- 1 vatový tampón alebo gázový tampón (nie je súčasťou balenia).
- nádobu na likvidáciu ostrého odpadu odolnú proti prepichnutiu (nie je súčasťou balenia). Prečítajte si 9. krok 9 na konci týchto pokynov na použitie, ako máte vyhodiť (zlikvidovať) naplnené pero Libmyris.



Obrázok D

2c. Krok. Umyte si a osušte si ruky (pozri obrázok E).



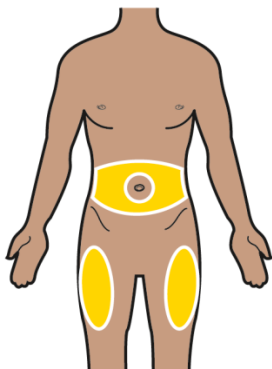
Obrázok E

3. KROK: Vyberte si a očistite si miesto na podanie injekcie

3a. Krok. Vyberte si miesto podania injekcie (pozri obrázok F):

- Na prednej strane stehien alebo
- na bruchu minimálne 5 cm od pupka.

- Minimálne 3 cm od miesta podania poslednej injekcie.



Obrázok F

3b. Krok. Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom (pozri obrázok G).



Obrázok G

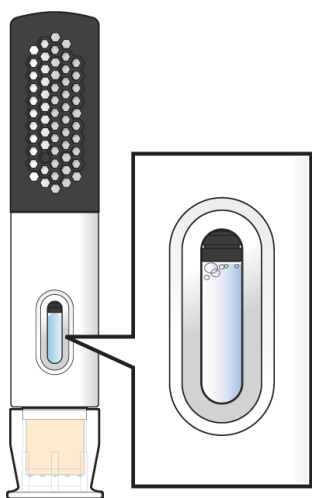
Nepodávajte si injekciu cez odev.

Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodrená, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy.

4. KROK: Skontrolujte liek v kontrolnom okienku

4a. Krok. Držte naplnené pero Libmyris sivou oblasťou úchopu na tele smerom nahor. Skontrolujte v kontrolnom okienku (pozrite si obrázok H).

- Nevadí, ak vidíte 1 alebo viac bubliniek v kontrolnom okienku.
- Uistite sa, že je roztok číry a bezfarebný.



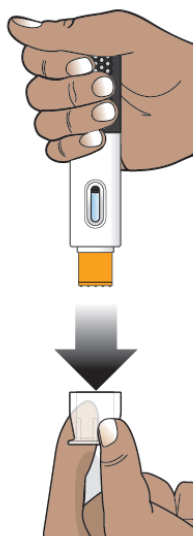
Obrázok H

Nepoužite naplnené pero Libmyris v prípade, ak je roztok zakalený alebo obsahuje častice.
Nepoužite naplnené pero Libmyris, ak spadlo alebo je prasknuté.

5. KROK: Odoberte priehľadné viečko

5a. Krok. Stiahnite priehľadné viečko (pozri obrázok I).

Nevadí, ak vyteklo niekoľko kvapiek tekutiny z injekčnej ihly.



Obrázok I

5b. Krok. Priehľadné viečko zahod'te.

Nedávajte priehľadné viečko naspäť na pero. Mohlo by to poškodiť injekčnú ihlu. Pero je pripravené na použitie po odobratí priehľadného viečka.

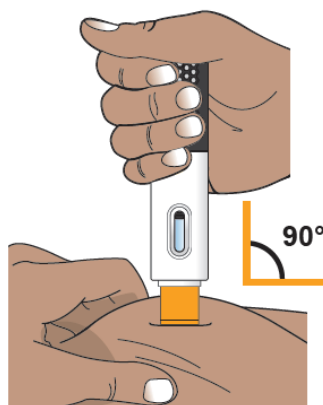
5c. Krok. Otočte naplnené pero Libmyris tak, aby oranžové puzdro injekčnej ihly ukazovalo na miesto vpichu.

6. KROK: Vytvorte kožný záhyb a naplnené pero Libmyris pripravte k miestu podania injekcie

6a. Krok. Uchopte kožu v mieste podania injekcie tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto, a pevne ju pridržte.

6b. Krok. Pridržte oranžové puzdro injekčnej ihly priamo proti miestu vpichu (v 90-stupňovom uhle) (pozri obrázok J).

Držte pero tak, aby ste videli kontrolné okienko.



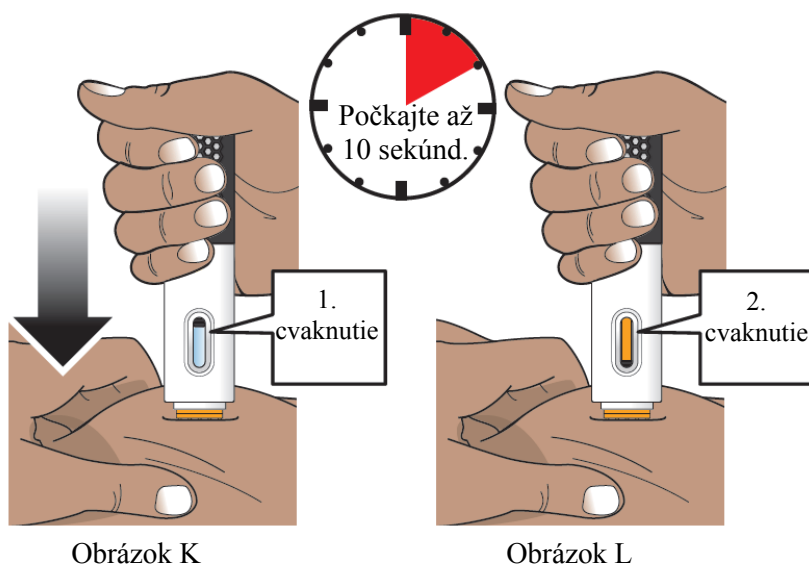
Obrázok J

7. KROK: Podanie injekcie

7a. Krok. Zatlačte a pokračujte v tlačení pera proti miestu vpichu (pozri obrázok K).

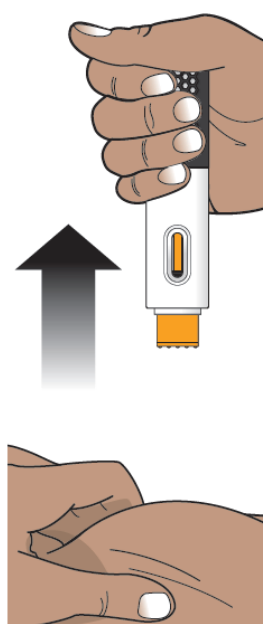
- Prvé „cvaknutie“ bude signalizovať začiatok podania injekcie (pozri obrázok K). Môže to trvať až 10 sekúnd, kým príde prvé „cvaknutie“.
- Pokračujte v tlačení pera proti miestu podania injekcie.
- Injekcia je úplne podaná, keď sa žltý indikátor prestane pohybovať a zaznie druhé „cvaknutie“ (pozri obrázok L).

Neodoberajte ani neprestávajte tlačiť v mieste vpichu, kým sa nepresvedčíte, že je podanie injekcie dokončené.



8. KROK: Vyberte naplnené pero Libmyris z kože a ošetríte miesto

8a. Krok. Po ukončení podania injekcie pomaly vytiahnite naplnené pero Libmyris z kože. Oranžové puzdro injekčnej ihly prekryje špičku injekčnej ihly (pozri obrázok M).



Obrázok M

Ak v mieste vpichu spozorujete niekoľko kvapiek tekutiny, požiadajte o pomoc svojho lekára.

8b. Krok. Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.
Nepretierajte.

Lahké krvácanie v mieste vpichu je normálne.

9. KROK: Ako mám zlikvidovať použité naplnené pero Libmyris?

9a. Krok. Použité injekčné ihly, perá a ostré predmety hneď po použití odhodte do nádoby na ostrý odpad (pozri obrázok N).

Nevyhadzujte (nelikvidujte) pero do domového odpadu.

9b. Krok. Priehľadné viečka, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza a obal sa môžu zlikvidovať s domovým odpadom.



Obrázok N

Ak nemáte nádobu na ostré predmety, môžete použiť kontajner na domový odpad, ktorý:

- je vyrobený z odolného plastu,
- sa dá zatvoriť tesne priliehavým vrchníkom odolným proti prepichnutiu tak, aby nevypadávali ostré predmety,
- je vo zvislej a stabilnej polohe počas používania,
- je odolný proti pretečeniu, a
- riadne označíte varovaním, že v kontajneri je nebezpečný odpad.

Keď bude nádoba na ostrý odpad takmer plná, budete musieť postupovať podľa vašich miestnych pokynov týkajúcich sa správneho spôsobu likvidácie nádoby na ostrý odpad.

Neodhadzujte použitú nádobu na ostrý odpad do domového odpadu.

Nerecyklujte použitú nádobu na ostrý odpad.

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacienta

Libmyris 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartu pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Libmyris a počas liečby Libmyris. Majte túto **Informačnú kartu pacienta vždy pri sebe počas liečby a po dobu 4 mesiacov od podania poslednej injekcie Libmyris**.
- 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 Libmyris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Libmyris
3. Ako používať Libmyris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Libmyris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Libmyris a na čo sa používa

Libmyris obsahuje liečivo adalimumab.

Libmyris sa používa na liečbu:

- Reumatoidnej artritídy
- Ložiskovej psoriázy
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnovej choroby
- Ulceróznej kolitídy
- Neinfekčnej uveitídy

Účinná látka Libmyris, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

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

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

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

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

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

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

Ložisková psoriáza

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

Libmyris sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých.

Hidradenitis suppurativa

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

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Libmyris sa používa na liečbu

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

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

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Libmyris sa používa na liečbu

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

Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Libmyris pôsobí tak, že tento zápal znižuje. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Libmyris.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Libmyris

Nepoužívajte Libmyris

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

Upozornenia a opatrenia

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

Alergické reakcie

- Ak dostanete alergické reakcie s príznakmi, ako je zvracanie na hrudi, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Libmyris a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

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

V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať Libmyris na nejakú dobu.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
- Ak je váš vek vyšší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Libmyris náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár máte počas liečby Libmyris venovať osobitnú pozornosť prejavom infekcie. Je

dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste niekedy v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Libmyris.
 - Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetří vás lekár pred začiatkom liečby Libmyris na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skriningové testy (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej karty pacienta**.
 - Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.
 - Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

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

Chirurgický alebo stomatologický výkon

- Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický výkon, povedzte svojmu lekárovi, že používate Libmyris. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Libmyris.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Libmyris. Ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Libmyris.
 - Predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to s lekárom.
 - Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Libmyris.
 - Ak ste sa počas tehotenstva liečili Libmyris, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Libmyris, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Libmyris, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhávanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhávanie a liečite sa Libmyris, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhávania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte

závažné ochorenie srdca. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhávania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Libmyris.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krviniek, ktoré bojujú proti infekciám alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára.

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
 - Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
 - Ak používate Libmyris, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich adalimumab, sa pozorovali zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov sa liečili aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
 - Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Libmyris azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
 - U pacientov používajúcich adalimumab sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
 - Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCOP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

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

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je to možné, deti majú byť zaočkované ešte predtým, ako začnú používať Libmyris.

Iné lieky a Libmyris

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

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie nesmiete používať Libmyris s liekmi, ktoré obsahujú nasledovné liečivá:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris sa môže podávať spolu s:

- metotrexátom
- určitými antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi, obsahujúcimi zlato)
- steroidmi alebo liekom proti bolesti vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Máte zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu, a pokračovať v jej používaní minimálne 5 mesiacov po poslednom podaní Libmyris.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že môžete byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Libmyris 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.
- Libmyris sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Libmyris počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Libmyris, ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach si pozrite v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Libmyris môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovanie alebo obsluhovať stroje. Po podaní Libmyris sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

3. Ako používať Libmyris

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

Odporúčané dávky pre Libmyris pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledovnej tabuľke. Ak potrebujete inú dávku, váš lekár môže predpísať inú silu Libmyris,.

Reumatoidná artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať??	Poznámky
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň	<p>Pri liečbe reumatoidnej artritídy Libmyris sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Libmyris.</p> <p>Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spolu s Libmyris metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Libmyris 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.</p>

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať??	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného	Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý

	týždňa od prvej dávky.	druhý týždeň.
--	------------------------	---------------

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď na dávku Libmyris 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.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Naplnená injekčná striekačka Libmyris 80 mg sa nemá podávať deťom ani dospievajúcich s Crohnovou chorobou vážiacim menej ako 40 kg, pretože nie je možné podávať dávky nižšie ako 80 mg.	

Ulcerózna kolitída

Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospelávajúci od 6 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (jedna 40 mg injekcia). Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	V používaní adalimumabu v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.
Deti a dospelávajúci od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne. Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	V používaní adalimumabu v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko lieku a ako často ho používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Libmyris. Libmyris je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospelávajúci vo veku od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Libmyris sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podávania

Libmyris sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Libmyris je uvedený v časti 7 „Pokyny na použitie“.

Ak použijete viac Libmyris, ako máte

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

Ak zabudnete použiť Libmyris

Ak si zabudnete podať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Libmyris 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 Libmyris

Rozhodnutie prestať používať Libmyris prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Libmyris, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredne závažného charakteru. Niektoré však môžu byť závažné a môžu si vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednom podaní injekcie Libmyris.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledovného

- závažná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehĺtaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak spozorujete čokoľvek z nasledovného

- prejavy infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
- prejavy a príznaky naznačujúce ochorenia krvi, ako je 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, sčervenenia alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť svalov a kostí

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie pohlavného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako je trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
- poruchy zraku
- zápal oka
- zápal očného viečka a opuch oka
- vertigo (pocit závratu alebo točenia)
- pocit rýchleho tlkotu srdca
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť
- krvácanie do tráviaceho traktu
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu)
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst)
- svrbenie
- svrbivá vyrážka
- tvorba modrín
- zápal kože (ako je ekzém)
- lámanie nechtov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudi
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- oportúnne infekcie (čo zahŕňa 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
- rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- cievna mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy), spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žľáz, žľázové kamene
- stukovatenie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída (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)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože)

- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá rakovina krvi, 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 telesnej hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok telesnej 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 autoprotílátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu 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 Libmyris

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku/blistri/škatuľke po skratke 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 vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Libmyris uchovávať pri teplote od 20 °C do 25 °C počas obdobia maximálne 30 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle injekčnú striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri teplote od 20 °C do 25 °C, **musíte ju použiť do 30 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste injekčnú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nepoužite tento liek, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo sa v ňom nachádzajú vločky alebo častice.

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 Libmyris obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH)

Ako vyzerá Libmyris a obsah balenia

Libmyris 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s ochranným krytom injekčnej ihly sa dodáva ako sterilný roztok 80 mg adalimumabu, ktorý je rozpustený v 0,8 ml roztoku.

Naplnená injekčná striekačka Libmyris je sklenená injekčná striekačka obsahujúca roztok adalimumabu.

Každé balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku v blistrovom balení s 1 alkoholom napusteným tampónom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

Výrobca

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Nemecko

Alvotek Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavík, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel

Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

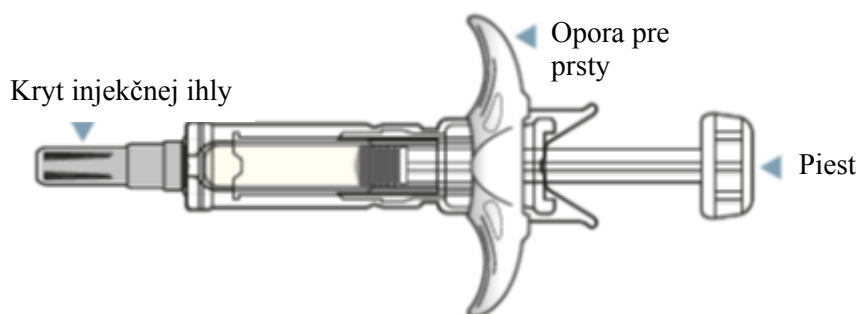
7. Pokyny na použitie

POKYNY NA POUŽITIE

Libmyris (adalimumab) naplnená injekčná striekačka 80 mg/0,8 ml injekčný roztok na subkutánne použitie

Pred použitím jednorazovej naplnenej injekčnej striekačky Libmyris si pozorne prečítajte tieto pokyny na použitie.

Naplnená injekčná striekačka Libmyris



Dôležité informácie, ktoré musíte vedieť pred podaním jednorazovej naplnenej injekčnej striekačky Libmyris.

Dôležité informácie:

- Len na podkožné podanie injekcie.
- **Nepoužívajte** injekčnú striekačku a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ak:
 - Je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice.
 - Uplynul dátum expirácie (EXP).
 - Bol roztok zmrazený (hoci sa rozmrazil) alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle
 - Naplnená injekčná striekačka spadla alebo je prasknutá.
- Kryt injekčnej ihly odstráňte bezprostredne pred podaním injekcie. Libmyris uchovávajte mimo dosahu detí.
- V 5. časti písomnej informácie pre používateľa si prečítajte, ako treba uchovávať jednorazovú naplnenú injekčnú striekačku Libmyris.

Pred podaním injekcie

Váš lekár vám pred prvým použitím naplnenej injekčnej striekačky Libmyris na jednorazové použitie ukáže, ako ju máte používať.

Súčasné používanie injekčnej striekačky s adalimumabom:

Aj keď ste už používali iné injekčné striekačky s adalimumabom dostupné na trhu, pred podaním injekcie si prečítajte celé pokyny, aby ste vedeli, ako máte správne používať túto pomôcku.

Máte otázky týkajúce sa používania naplnenej injekčnej striekačky Libmyris?

Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára.

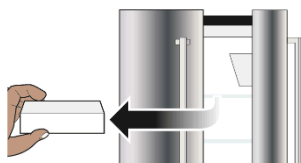
Príprava na podanie injekcie naplnenej injekčnej striekačky Libmyris

1. KROK: Vyberte injekčnú striekačku z chladničky a nechajte ju zohrievať sa na teplotu 20 °C až 25 °C počas 15 – 30 minút

1.1 Vyberte Libmyris z chladničky (pozri obrázok A).

1.2 Pred podaním injekcie nechajte Libmyris 15 až 30 minút pri teplote 20 °C až 25 °C (pozri obrázok B).

- **Neodstraňujte** sivý kryt injekčnej ihly, kým Libmyris nedosiahne teplotu 20 °C až 25 °C.
- **Nezohrievajte** Libmyris iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** ju v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku v prípade, že tekutina zamrzla (hoci sa rozmrazila).



Obrázok A



Obrázok B

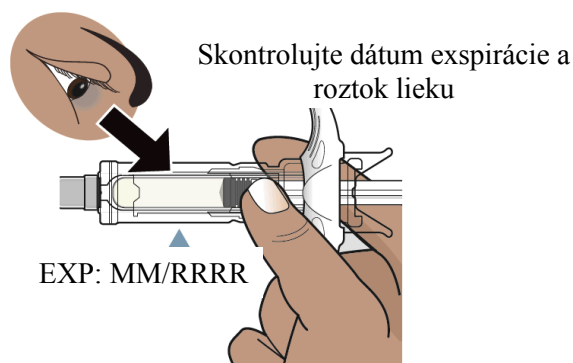
2. KROK: Skontrolujte dátum expirácie a roztok lieku

2.1 Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplnenej injekčnej striekačky (pozri obrázok C).

- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku po uplynutí dátumu expirácie (EXP).

2.2 Skontrolujte, či je roztok lieku v injekčnej striekačke číry a bezfarebný (obrázok C).

- **Nepoužívajte** injekčnej striekačky a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik, ak je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice.

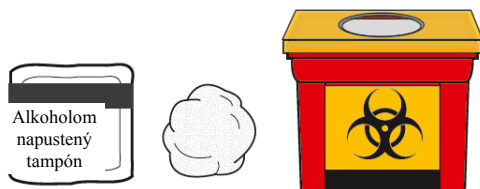


Obrázok C

3. KROK: Pripravte si potreby a umyte si ruky

3.1 Pripravte si na čistý povrch nasledovné pomôcky (pozri obrázok D):

- 1 naplnenú injekčnú striekačku na jednorazové použitie a alkoholom napustený tampón.
- 1 vatový tampón alebo gázový tampón (nie je súčasťou balenia).
- nádobu na likvidáciu ostrého odpadu odolnú proti prepichnutiu (nie je súčasťou balenia).
Pozri krok 9.



Obrázok D

3.2 Umyte si a osušte si ruky (pozri obrázok E).



Obrázok E

Podanie naplnenej injekčnej striekačky Libmyris

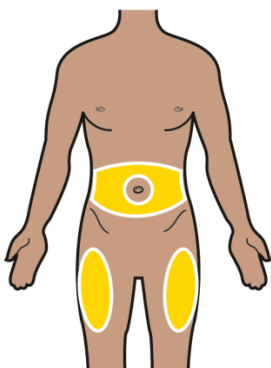
4. KROK: Vyberte si a očistite si miesto na podanie injekcie

4.1 Vyberte si miesto na podanie injekcie (pozri obrázok F):

- Na prednej strane stehien alebo
- na bruchu najmenej 5 cm od pupka.
- Nové miesto podania injekcie má byť iné (vzdialené minimálne 3 cm od posledného miesta podania injekcie).

4.2 Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom (pozri obrázok G).

- Nepodávajte si injekciu cez odev.
- Nepodávajte si injekciu do oblastí, kde je koža bolestivá, zmodrená, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí so psoriázou.



Obrázok F



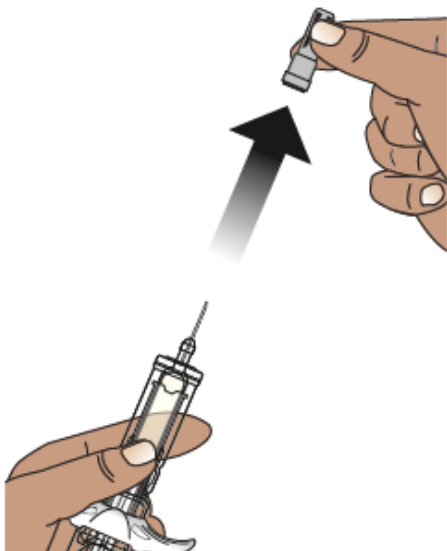
Obrázok G

5. KROK: Odoberte kryt injekčnej ihly

5.1 Držte naplnenú injekčnú striekačku v jednej ruke (pozri obrázok H).

5.2 jemne snímte kryt injekčnej ihly druhou rukou (pozri obrázok H).

- Kryt injekčnej ihly zahod'te.
- Nepoužívajte ho znovu na zakrytie injekčnej ihly.
- Nedotýkajte sa injekčnej ihly prstami, ani nedovoľte, aby injekčná ihla prišla s čímkoľvek do kontaktu.
- Držte naplnenú injekčnú striekačku injekčnou ihlou nahor. V naplnenej injekčnej striekačke môžu byť vzduchové bubliny. Pomaly stlačte piest dovnútra, aby ste vytlačili injekčnou ihlou vzduch von.
- Na konci injekčnej ihly môže byť kvapka tekutiny. Je to normálne.



Obrázok H

6. KROK: Uchopte injekčnú striekačku a vytvorte kožný záhyb

6.1 Držte telo naplnenej injekčnej striekačky jednou rukou medzi palcom a ukazovákom tak, ako by ste držali ceruzku (pozri obrázok I). Nikdy neťahajte piest nazad.

6.2 Druhou rukou jemne stlačte (vytvorte záhyb) oblasť očistenej kože v mieste podania injekcie (brucho alebo stehno) (pozri obrázok J). Pevne držte kožu.



Obrázok I



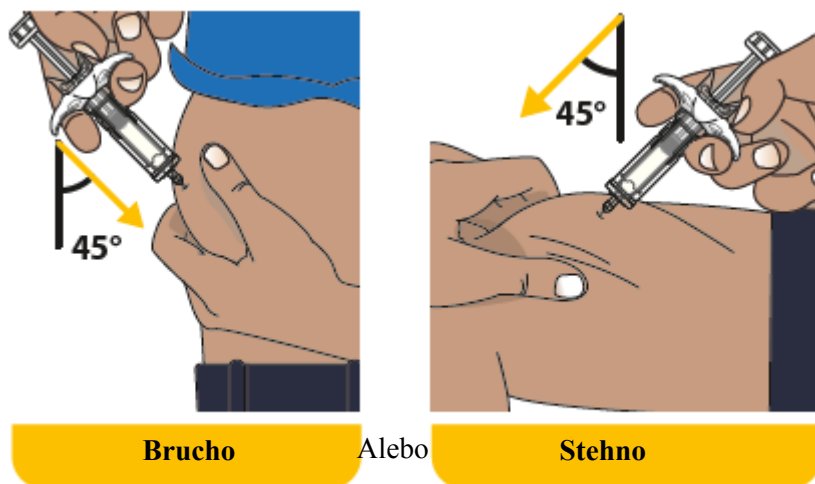
Obrázok J

7. KROK: Podanie injekcie obsahujúcej liek

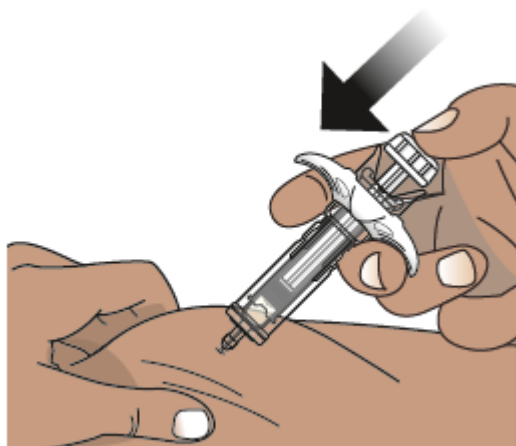
7.1 Injekčnú ihlu vpichnete do kožného záhybu pod uhlom 45 stupňov rýchlym pohybom ako pri hádzaní šípok (pozri obrázok K).

- Keď je injekčná ihla vpichnutá, uvoľnite kožu.

7.2 Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetok roztok podaný a naplnená injekčná striekačka nie je prázdna (pozri obrázok L).



Obrázok K



Obrázok L

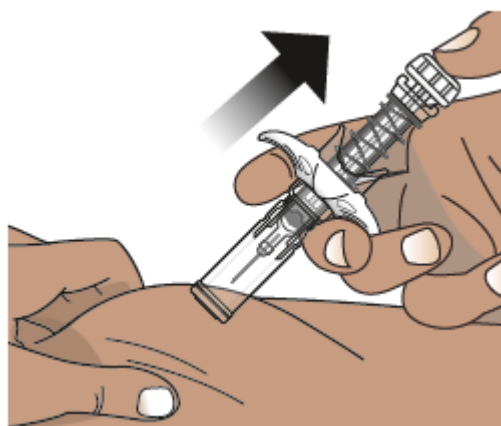
8. KROK: Umožnite pomocou naplnenej injekčnej striekačky vytiahnuť injekčnú ihlu z kože

8.1 Pomaly odsuňte prst z piestu. Piest sa spolu s vašim prstom vysunie a vytiahne injekčnú ihlu z miesta podania do chrániča ihly (pozri obrázok M).

- Injekčná ihla sa nevytiahne, pokiaľ nie je podaný všetok roztok. Ak si myslíte, že ste si nepodali úplnú dávku, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.
- Po vŕtiahnutí injekčnej ihly je normálne vidieť pružinu okolo piesta.

8.2 Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.

- **Nepretierajte.**
- Ľahké krvácanie v mieste vpichu injekcie je normálne.



Obrázok M

Likvidácia naplnenej injekčnej striekačky Libmyris

9. KROK: Použitú injekčnú striekačku zlikvidujte v nádobe na ostrý odpad

9.1 Použité injekčné ihly, striekačky a ostré predmety hneď po použití odhodte do nádoby na ostrý odpad (pozri obrázok N).

- **Nevyhadzujte** (nelikvidujte) injekčné ihly a striekačky do domového odpadu.

9.2 Kryt injekčnej ihly, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza a obal sa môžu zlikvidovať s domovým odpadom.



Obrázok N

Ďalšie informácie týkajúce sa likvidácie

- Ak nemáte nádobu na ostré predmety, môžete použiť kontajner na domový odpad, ktorý:
 - je vyrobený z odolného plastu,
 - sa dá zatvoriť tesne priliehavým vrchnákom odolným proti prepichnutiu tak, aby nevypadávali ostré predmety,
 - je vo zvislej a stabilnej polohe počas používania,
 - je odolný proti pretečeniu, a
 - riadne označíte varovaním, že v kontajneri je nebezpečný odpad.

Keď bude nádoba na ostrý odpad takmer plná, budete musieť postupovať podľa vašich miestnych pokynov týkajúcich sa správneho spôsobu likvidácie nádoby na ostrý odpad.

Neodhadzujte použitú nádobu na ostrý odpad do domového odpadu. **Nerecyklujte** použitú nádobu na ostrý odpad.

Ak máte akékoľvek otázky, požiadajte o pomoc svojho lekára.