

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry až jemne zakalený, bezfarebný až svetlohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Yuflyma je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

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

Yuflyma 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

Yuflyma je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jedno alebo viac ochorení modifikujúcich antireumatiká (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs- DMARDs). Yuflyma sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

Yuflyma 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)

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

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

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

Psoriatická artritída

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

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

Psoriáza

Yuflyma 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

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova choroba

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Yuflyma je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane

primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída

Yuflyma 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

Yuflyma 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

Yuflyma 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

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

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

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

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

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

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

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

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

Prerušenie liečby

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

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

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

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

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

Psoriáza

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Crohnova choroba

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

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Yuflymy a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, Yuflyma 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 Yuflymy 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Yuflymy každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

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

Ulcerózna kolitída

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

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

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

Uveitída

Odporúčané dávkovanie Yuflymy 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 Yuflymou 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 Yuflymou.

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 nebol študovaný u tejto populácie pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

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

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

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

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

Artritída spojená s entezitídou

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

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

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

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

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

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

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

Tabuľka 3. Dávkovanie Yuflymy u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

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

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

Ak je indikovaná opätovná liečba 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4. Dávkovanie adalimumabu u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:

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

U pacienta, ktorý neodpovedal na liečbu do týždňa 12, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 5. Dávka Yuflymy u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou

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

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

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

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

Uveitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Yuflymy u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 6). Yuflyma 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 Yuflymy u pediatrických pacientov s uveitídou

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

Keď sa liečba Yuflymou 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 Yuflymy u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

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

Spôsob podávania

Yuflyma sa podáva subkutánnou injekciou.

Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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 Yuflymou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

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

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

Ťažké infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

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

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

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

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

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

Iné oportúnne infekcie

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

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie Yuflymy 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 Yuflymou pacienti majú byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

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

Neurologické príhody

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

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

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

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

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

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

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), 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 boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne významnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Yuflymu musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Yuflymou.

Očkovanie

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

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

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Pozri časť „Očkovanie“ vyššie.

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Kombinácia adalimumabu a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „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 aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Yuflymy.

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

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

Predklinické údaje o účinkoch adalimumabu na fertilitu nie sú dostupné.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7: veľmi časté ($\geq 1/10$); 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 orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 7. Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
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 herpes zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpes simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefrítidy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidiodomykózy, histoplazmózy a systémovej infekcie Mycobacterium avium), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹⁾
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	Leukémia ¹⁾
	Neznáme	Hepatosplenický T-bunkový lymfóm ¹⁾ , Karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože) ¹⁾ , Kaposiho sarkóm

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
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 nátria 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 ochorenia (napr. optická neuritída, Guillainov-Barrého syndróm) ¹⁾
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	Dvojité videnie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, tinitus
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	Boleť brucha, nauzea a zvracanie
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	Hepatitída, reaktivácia hepatitídy B ¹⁾ , autoimunitná hepatitída ¹⁾
	Neznáme	Zlyhanie pečene ¹⁾
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy) ¹⁾ , žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopecia ¹⁾ , svrbenie
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	Zriedkavé	Multiformný erytém ¹⁾ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kutánná vaskulitída ¹⁾ , lichenoidná kožná reakcia ¹⁾
	Neznáme	Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy ¹⁾
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kostrových svalov
	Časté	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	Syndróm podobný lupusu ¹⁾
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Poškodenie obličiek, hematúria
	Menej časté	Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektálna dysfunkcia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka ¹⁾
	Menej časté	Zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Neznáme	zvýšenie hmotnosti ²⁾
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Zhoršené hojenie

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

** vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní

¹⁾ vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

²⁾ Priemerná zmena hmotnosti oproti východiskovej hodnote v prípade adalimumabu sa pohybuje od 0,3 kg do 1,0 kg pri indikáciách u dospelých v porovnaní s (mínus) – 0,4 kg až 0,4 kg v prípade 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 vpichu injekcie

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

Infekcie

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

sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a 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 účinná kontrola.

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

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

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový druh rakoviny kože približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie

nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

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

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I – V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách 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 3441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žľových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 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 skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 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 zvýšenie hladiny ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytlo v skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

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

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 24 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každé dva týždne 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

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

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Yuflyma 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 matricových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Adalimumab bol hodnotený vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov. Bolesť v mieste vpichu adalimumabu 40 mg/0,4 ml bola hodnotená v dvoch randomizovaných, aktívne kontrolovaných, jednoducho zaslepených, skrížených štúdiách s dvoma terapeutickými obdobiami.

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

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

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

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

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u

reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

V RA štúdiách VI a VII sa v každej z nich hodnotilo 60 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku ≥ 18 rokov. Zapísaní 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 subjekty bez predchádzajúcej biologickej liečby, ktorí začínali liečbu adalimumabom 40 mg/0,8 ml. Pacienti boli randomizovaní tak, že dostali jednu dávku adalimumabu 40 mg/0,8 ml alebo adalimumabu 40 mg/0,4 ml, s následnou jednou injekciou opačnej liečby pri ďalšej dávke.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života. Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu RA VI a VII bola bolesť v mieste vpichu bezprostredne po podaní injekcie meraná na stupnici VAS od 0 do 10 cm.

ACR odpoveď

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

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

Odpoveď	RA štúdia I ^{a**}		RA štúdia II ^{a**}		RA štúdia III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	NA	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 v porovnaní s placebom

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

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odpoveďou udržala odpoveď pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 170 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. 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 (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

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

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

	MTX n = 257 (95 % interval 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

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

Kvalita života a telesné funkcie

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

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

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

Bolesť v mieste vpichu injekcie

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

Ankylozujúca spondylitída (AS)

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

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

Tabuľka 12.
Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdii – Štúdia I redukcie prejavov a príznakov

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

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

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

spondylitídou.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou (nr-axSpA). Štúdia nr-axSpA I hodnotila pacientov s aktívnou nr-axSpA. Štúdia nr-axSpA II bola štúdia s vysadením liečby u pacientov s 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 adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týždeň 185 pacientom s aktívnou nr-axSpA (priemerné východiskové skóre aktivity ochorenia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bolo 6,4 u pacientov liečených adalimumabom a 6,5 pre pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 1 NSAID alebo ich netolerovali, alebo boli u nich NSAID kontraindikované.

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

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

Dvojito zaslepená Odpoveď v 12. týždni	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS čiastočná remisia	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktívna choroba	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI krížovodriekové kĺby ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI chrbtica ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídy

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d priemerná zmena od východiskovej hodnoty

^e n = 91 placebo a n = 87 adalimumab

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

^g n = 73 placebo a n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo a adalimumab

^j n = 82 placebo a n = 85 adalimumab

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

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

Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu meraného testom hs-CRP a MRI u krížovodriekových kĺbov aj u chrbtice sa u pacientov liečených adalimumabom udržalo do 156., resp. 104. týždňa.

Kvalita života a telesné funkcie

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

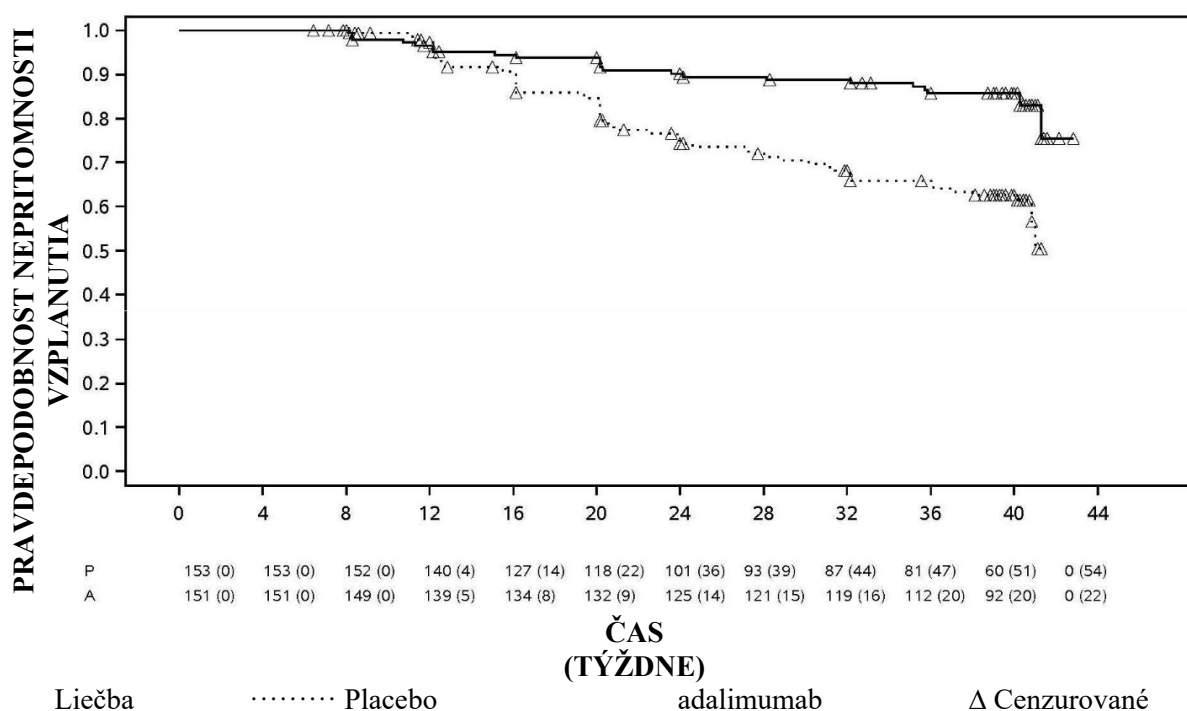
Štúdia nr-axSpA II

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

Títo pacienti mali aj objektívny dôkaz o zápale krížovodriekových kĺbov alebo chrbtice získaný pomocou MRI alebo na základe zvýšenej hladiny hsCRP. Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu počas najmenej 12 týždňov ($N = 305$) ($ASDAS < 1,3$ v týždňoch 16, 20, 24 a 28) počas otvoreného obdobia, boli následne randomizovaní na pokračovanie liečby adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň ($N = 152$) alebo na podávanie placeba ($N = 153$) počas ďalších 40 týždňov v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom období (celkové trvanie štúdie 68 týždňov). Pacienti, u ktorých došlo počas dvojito zaslepeného obdobia k vzplanutiu, mali dovolenú záchrannú liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň počas najmenej 12 týždňov.

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

Obrázok 1. Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do vzplanutia ochorenia v štúdií nraxSpA II



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)); A = Adalimumab (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)).

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

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

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

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

^a Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídy

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Čiastočné vzplanutie je definované ako ASDAS ≥ 1,3, ale < 2,1 počas 2 po sebe idúcich návštev.

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

Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týždeň bol študovaný u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, PsA štúdiách I a II. V PsA štúdii I trvajúcej 24 týždňov bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdii II trvajúcej 12 týždňov bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD. Po ukončení oboch štúdií bolo 383 pacientov vybraných do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa pacientom podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

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

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

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

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

* p < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom; N/A = neaplikovateľné

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

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a chodidiel sa urobili na začiatku a v 24. týždni počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom 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 placebom znížila liečba adalimumabom rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, ktorá bola hodnotená ako zmena oproti východiskovému mTSS (priemer ± 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 oproti východiskovému stavu po týždeň 48 (n = 102), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby.

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

Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie 10 % 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 súbežnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 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 podávanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

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

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

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

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

	Placebo N = 398 n (%)	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 v porovnaní s placebom		

Tabuľka 17.
Ps štúdia II (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 v porovnaní s placebom ^b p < 0,001 adalimumab v porovnaní metotrexátom ^c p < 0,01 adalimumab v porovnaní s placebom ^d p < 0,05 adalimumab v porovnaní metotrexátom			

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 týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať a ktorí boli potom zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

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

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

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

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

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo

placebo po dobu 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA „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 % oproti 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 (po jednom týždni od úvodnej dávky) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index skóre závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 18). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože ($BSA \geq 10\%$ (60 % pacientov) a $BSA < 10\%$ a $\geq 5\%$ (40 % pacientov)).

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

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

V štúdiu HS-I (PIONEER I) bolo hodnotených 307 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0 a 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 (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B adalimumab 40 mg každý týždeň.

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

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

Klinická odpoveď

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

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

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

	Štúdia HS I		Štúdia HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg raz týždenne	Placebo	Adalimumab 40 mg raz týždenne
Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % zníženie bolesti kože ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**
^a * $P < 0,05$, ** $P < 0,001$, adalimumab v porovnaní s placebom U všetkých randomizovaných pacientov. ^b U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť				

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

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

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

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

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 70	Adalimumab 40 mg raz týždenne N = 70
Týždeň 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 70	Adalimumab 40 mg raz týždenne N = 70
Týždeň 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne. ^b Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede.			

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

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

Crohnova choroba

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

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

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdiu III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni. V 4. týždni boli pacienti v štúdiu s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do 4. týždňa bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidov 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			Štúdia CD II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Týždeň 4					

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

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumabu a placeba

*p < 0,001

**p < 0,01

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

V CD štúdiu III malo 58 % (499/854) pacientov v 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 22. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

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

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

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

*p < 0,001 pre adalimumab v porovnaní s placebom, porovnania párových hodnôt

**p < 0.02 pre adalimumab v porovnaní s placebom, porovnania párových hodnôt

^a Z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených 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 štúdiu I a CD štúdiu 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 štúdiu III vo všetkých skupinách liečených

adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania 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 týždni 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 80 mg v 2. týždni, alebo 80 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 40 mg v 2. týždni. Po 2. týždni dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v 8 týždni.

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

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v 8. týždni v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdií UC-I (18 % oproti 9 %, $p = 0,031$) a v štúdií UC-II (17 % oproti 9 % v uvedenom poradí, $p = 0,019$). U 21 zo 41 subjektov (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
Týždeň 52	N = 246	N = 248
klinická odpoveď	18 %	30 %*
klinická remisia	9 %	17 %*
hojenie sliznice	15 %	25 %*
remisia bez steroidov po ≥ 90 dní	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. a 52. týždeň		
udržanie odpovede	12 %	24 %**
udržanie remisie	4 %	8 %*
udržanie hojenia sliznice	11 %	19 %*

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

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

* $p < 0,05$ pre adalimumab v porovnaní s placebom, porovnanie párových hodnôt

** $p < 0,001$ pre adalimumab v porovnaní s placebom, porovnanie párových hodnôt

^a Z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

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

Približne u 40 % pacientov v 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 placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UCI a UCII mali možnosť prejsť do otvorenej dlhodobej rozšírenej štúdie (UCIII). 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 UCI a UCII 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. Povolené bolo súbežné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

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

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

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

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

Klinická odpoveď

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

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

Analýza, liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (mesiace)	HR ^a	CI 95 % pre HR ^a	Hodnota <i>pb</i>
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I						
Primárna analýza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II						
Primárna analýza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

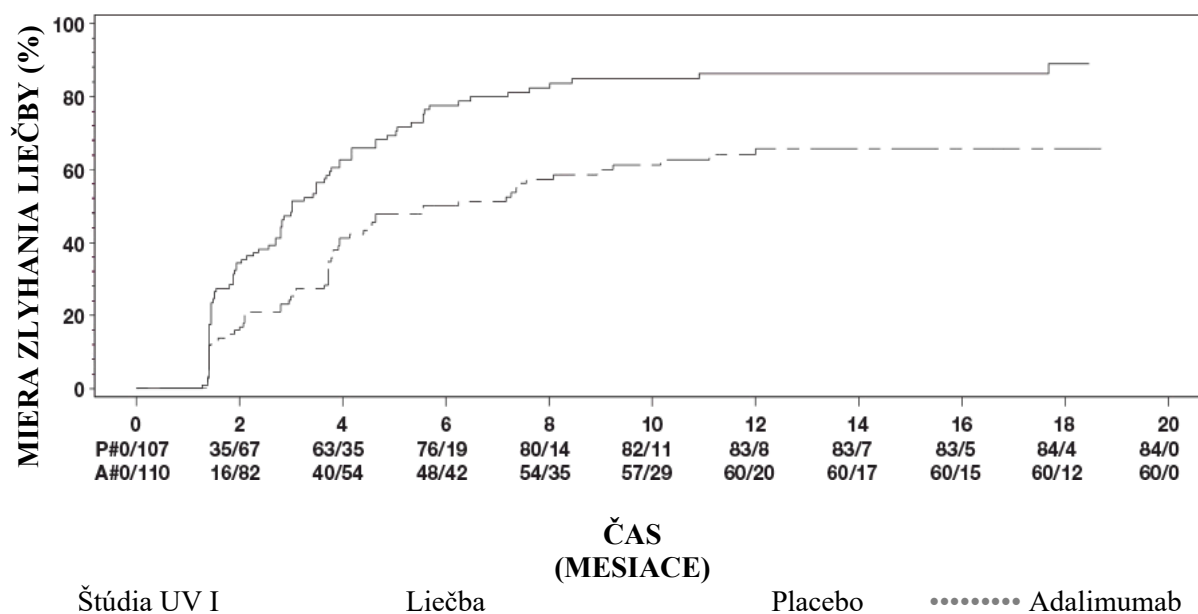
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

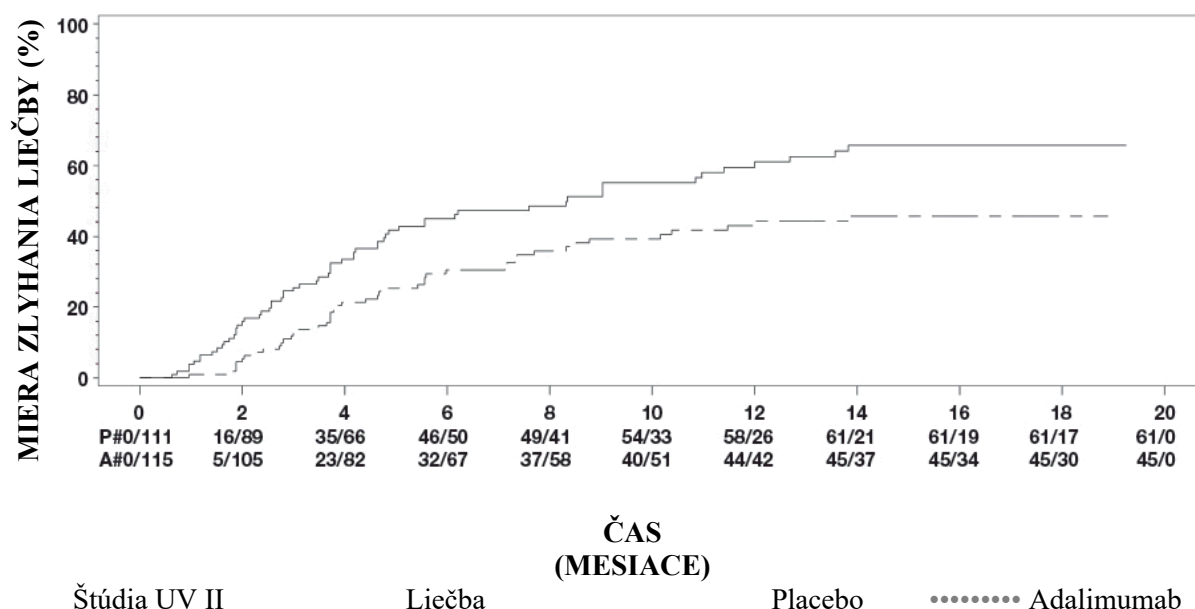
^a HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.

^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 ostroty 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 súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdií, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom 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, neboli nikdy MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdií. Pacienti ostávali na stálych dávkach NSAID a/alebo prednizónu ($\leq 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne

10 mg/deň). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 25 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 25.

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

Veková skupina	Počet pacientov na 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 $\geq 30\%$. 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
Mediánový čas do vzplanutia ochorenia	> 32 týždňov	20 týždňov	> 32 týždňov	14 týždňov

^a odpovede Ped ACR 30/50/70 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom

^b p = 0,015

^c p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení 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, Yuflyma 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 u 32 detí (2 – < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou

polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávke 24 mg/m² telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

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

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m² BSA až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placebo každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o –62,6 % (medián percentuálnej zmeny –88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s –11,6 % (medián percentuálnej zmeny –50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (tender joint count – TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count – SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

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

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

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

	MTX ^a	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň
	N = 37	N = 38
^a MTX = metotrexát ^b P = 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg v porovnaní s MTX ^c P = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg v porovnaní s MTX		

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

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

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich pacientov

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania s adalimumabom u dospievajúcich pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospievajúcich pacientov s HS sa predpokladá na základe preukázanej účinnosti a vzťahu expozície a odpovede u dospelých pacientov s HS a pravdepodobnosti, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinky lieku sú do značnej miery podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou úrovňou expozície. Bezpečnosť odporúčanej dávky adalimumabu v dospievajúcej populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých 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 jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI) so skóre > 30. U týchto jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

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

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

Tabuľka 28. Udržiavací režim

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

Výsledky účinnosti

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

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

Tabuľka 29.
Pediatrická CD štúdia
Klinická remisia PCDAI a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95	Hodnota p*
Týždeň 26			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týždeň 52			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* porovnanie hodnoty p štandardnej dávky v porovnaní s nízkou dávkou			

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

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota P¹
Vysadenie kortikosteroidov	N = 33	N = 38	
Týždeň 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týždeň 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov²	N = 60	N = 57	
Týždeň 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
Týždeň 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týždeň 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ porovnanie hodnoty p štandardnej dávky v porovnaní s nízkou dávkou

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

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

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu v porovnaní východiskovým stavom do 26. a 52 týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

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

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

V indukčnom období skúšania bolo 77 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 2 na dvojito zaslepenú liečbu adalimumab v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni alebo v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, liečbu 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 prijatí v indukčnom období, otvorenú liečbu adalimumab v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni.

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

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

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

Výsledky účinnosti

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

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

Tabuľka 31. Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Adalimumab^a Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	Adalimumab^{b,c} Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni N=47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni		
^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni		
^c Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni		
Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg).		

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

V 52. týždni sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u respondérov v 8. týždni, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a $\geq 30\%$ v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice podľa FMS (definované ako endoskopické Mayo skóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov remisií v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali adalimumabom dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (tabuľka 32).

Tabuľka 32. Výsledky účinnosti v 52. týždni

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

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

Tabuľka 33. Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Adalimumab^a Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	Adalimumab^{b,c} Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni N=47
Klinická remisia podľa indexu PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. týždeň	
	Adalimumab^d Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	Adalimumab^e Maximálne 40 mg každý týždeň N=31

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

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

Kvalita života

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

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

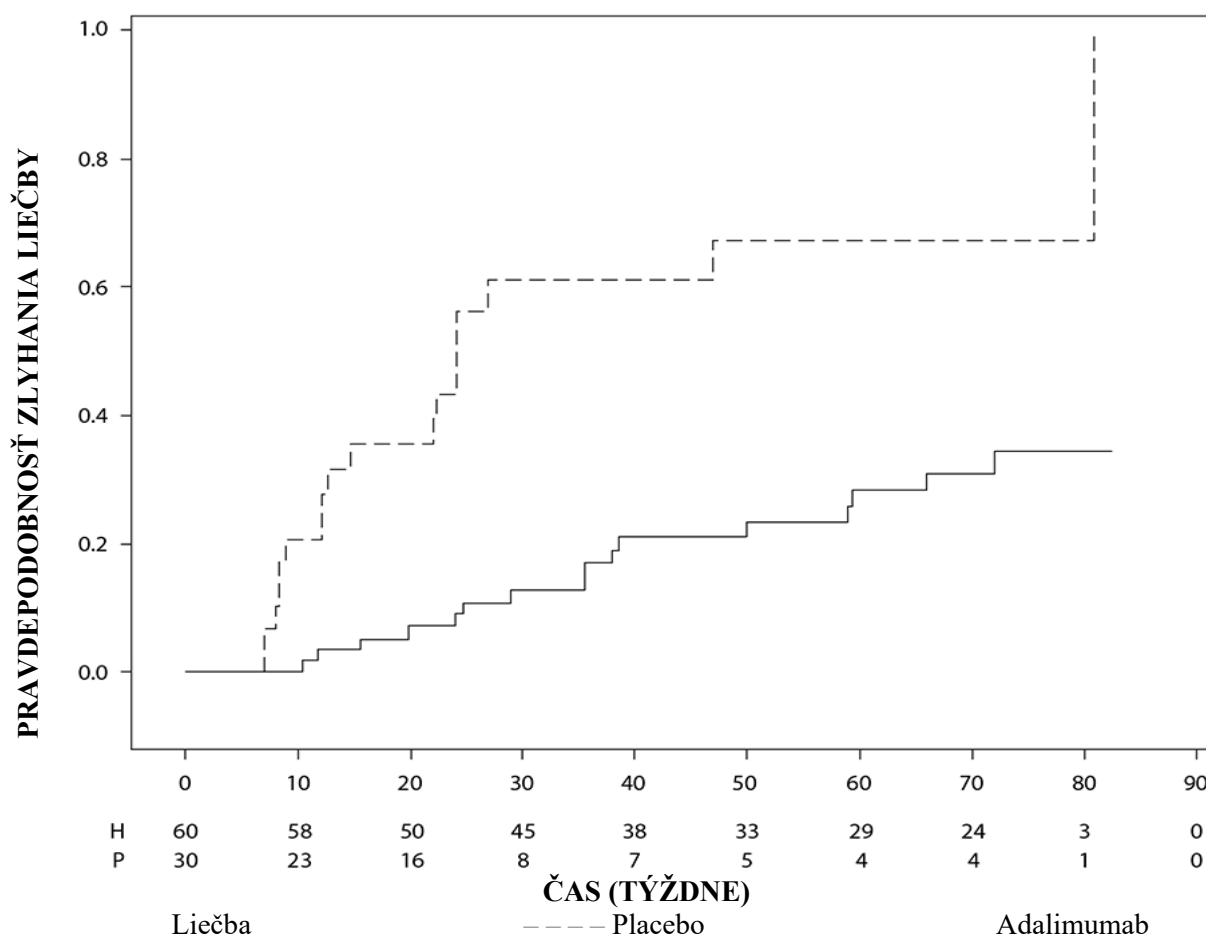
Uveitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriornou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo, alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu. Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

Klinická odpoveď

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 3, $P < 0,0001$ z logaritmickeho testu poradi). Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika ($HR = 0,25$ [95 % IS: 0,12; 0,49]).

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



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); A = Adalimumab (počet rizikových účastníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, stanovená na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových 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 – 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 (maximum 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola najnižšia priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až

48) $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

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

Po podávaní dávky 24 mg/m^2 (maximum 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave $8,8 \pm 6,6$ µg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $11,8 \pm 4,3$ µg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

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

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

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

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

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

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

V otvorenej liečbe pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V 4. týždni boli pacienti randomizovaní 1 : 1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň), alebo 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 ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie ($\pm$ SD) koncentrácie adalimumabu $9,5 \pm 5,6$ µg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a $3,5 \pm 2,2$ µg/ml pre

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

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

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

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

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

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

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

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

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75, resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentraciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC_{50} približne 4,5 μ g/ml (95 % IS 0,4 – 47,6, resp. 1,9 – 10,5).

Eliminácia

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová
Trihydrát octanu sodného
Glycín
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú striekačku alebo naplnené pero uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Yuflyma sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 31 dní. Naplnená striekačka alebo naplnené pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 31-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

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

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s ochranným krytom ihly

Injekčná striekačka je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

- 1 naplnenú injekčnú striekačku s ochranným krytom ihly (0,4 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi.
- 2 naplnené injekčné striekačky s ochranným krytom ihly (0,4 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom.
- 4 naplnené injekčné striekačky s ochranným krytom ihly (0,4 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom.
- 6 naplnených injekčných striekačiek s ochranným krytom ihly (0,4 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom.

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Injekčný roztok v naplnenom pere na použitie pacientom, ktoré obsahuje naplnenú striekačku. Striekačka vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/20/1513/001

EU/1/20/1513/002

EU/1/20/1513/003

EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s ochranným krytom ihly

EU/1/20/1513/005

EU/1/20/1513/006

EU/1/20/1513/007

EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/20/1513/009

EU/1/20/1513/010

EU/1/20/1513/011

EU/1/20/1513/012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry až jemne zakalený, bezfarebný až svetlohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Yuflyma je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

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

Yuflyma 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.

Psoriáza

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova choroba

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Ulcerózna kolitída

Yuflyma 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

Yuflyma 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

Yuflyma 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

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

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

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

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

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

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

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

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

Psoriáza

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Crohnova choroba

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

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Yuflymy a prejavy a príznaky choroby sa znova objavujú, Yuflyma 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 Yuflymy 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Yuflymy každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

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

Ulcerózna kolitída

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

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

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

Uveitída

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

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 nebol študovaný u tejto populácie pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Stanovila sa bezpečnosť a účinnosť Yuflymy u detí vo veku 4 – 17 rokov s ložiskovou psoriázou. Odporúčaná dávka Yuflymy je maximálne 40 mg na jednu dávku.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 1. Dávkovanie adalimumabu u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:

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

U pacienta, ktorý neodpovedal na liečbu do týždňa 12, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 2. Dávka Yuflymy u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou

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

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

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

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

Uveitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Yuflymy u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 3). Yuflyma 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 Yuflymy u pediatrických pacientov s uveitídou

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

Keď sa liečba Yuflymou 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 Yuflymy u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

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

Spôsob podávania

Yuflyma sa podáva subkutánnou injekciou.

Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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 Yuflymou. Vzhľadom na

to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

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

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

Ťažké infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

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

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

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

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

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

Iné oportúnne infekcie

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

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie Yuflymy 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 Yuflymou pacienti majú byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

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

Neurologické príhody

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

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

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

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

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

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

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), 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 boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne významnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Yuflymu musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Yuflymou.

Očkovanie

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

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

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Pozri časť „Očkovanie“ vyššie.

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Kombinácia adalimumabu a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „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 aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Yuflymy.

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

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

Predklinické údaje o účinkoch adalimumabu na fertilitu nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou

chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov liečených adalimumabom a 3 801 pacientov užívajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 4: veľmi časté ($\geq 1/10$); 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 orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 4. Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
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 herpes zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpes simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefrítidy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a systémovej infekcie Mycobacterium avium), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹⁾
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	Leukémia ¹⁾
	Neznáme	Hepatosplenický T-bunkový lymfóm ¹⁾ , Karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože) ¹⁾ , Kaposiho sarkóm

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
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 natria 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 ochorenia (napr. optická neuritída, Guillainov-Barrého syndróm) ¹⁾
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	Dvojité videnie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, tinitus
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	Boleť brucha, nauzea a zvracanie
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	Hepatitída, reaktivácia hepatitídy B ¹⁾ , autoimunitná hepatitída ¹⁾
	Neznáme	Zlyhanie pečene ¹⁾
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy) ¹⁾ , žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopecia ¹⁾ , svrbenie
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	Zriedkavé	Multiformný erytém ¹⁾ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kutánná vaskulitída ¹⁾ , lichenoidná kožná reakcia ¹⁾
	Neznáme	Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy ¹⁾
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kostrových svalov
	Časté	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	Syndróm podobný lupusu ¹⁾
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Poškodenie obličiek, hematuria
	Menej časté	Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektálna dysfunkcia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka ¹⁾
	Menej časté	Zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Neznáme	zvýšenie hmotnosti ²⁾
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Zhoršené hojenie

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

** vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní

¹⁾ vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

²⁾ Priemerná zmena hmotnosti oproti východiskovej hodnote v prípade adalimumabu sa pohybuje od 0,3 kg do 1,0 kg pri indikáciách u dospelých v porovnaní s (mínus) – 0,4 kg až 0,4 kg v prípade 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 vpichu injekcie

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

Infekcie

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

sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a 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 účinná kontrola.

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

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

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový druh rakoviny kože približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie

nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

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

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I – V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách 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 3441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žľazových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 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 skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 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 zvýšenie hladiny ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytlo v skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

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

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

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

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

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

V kontrolovaných klinických skúšaní s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každé dva týždne 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

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

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Yuflyma 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 matricových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Adalimumab bol hodnotený vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov. Bolesť v mieste vpichu adalimumabu 40 mg/0,4 ml bola hodnotená v dvoch randomizovaných, aktívne kontrolovaných, jednoducho zaslepených, skrížených štúdiách s dvoma terapeutickými obdobiami.

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

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

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

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

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u

reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

V RA štúdiách VI a VII sa v každej z nich hodnotilo 60 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku ≥ 18 rokov. Zapísaní 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 subjekty bez predchádzajúcej biologickej liečby, ktorí začínali liečbu adalimumabom 40 mg/0,8 ml. Pacienti boli randomizovaní tak, že dostali jednu dávku adalimumabu 40 mg/0,8 ml alebo adalimumabu 40 mg/0,4 ml, s následnou jednou injekciou opačnej liečby pri ďalšej dávke.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA 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 výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života. Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu RA VI a VII bola bolesť v mieste vpichu bezprostredne po podaní injekcie meraná na stupnici VAS od 0 do 10 cm.

ACR odpoveď

Percento pacientov liečených adalimumabom, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 5.

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

Odpoveď	RA štúdia I ^{a**}		RA štúdia II ^{a**}		RA štúdia III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	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 v porovnaní s placebom

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

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odpoveďou udržala odpoveď pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg

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

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

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

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6.
ACR odpoveď v RA štúdii V
(percento pacientov)

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

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

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

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

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 170 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. 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 ($\text{DAS28 (CRP)} < 2,6$) 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 (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 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 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

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 adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez rádiografickej progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parameter bol v RA štúdiu III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA 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 nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary – PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – FACIT).

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

V RA 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 týždni 52 a zostalo väčšie až do týždňa 104. 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú rozšírenú štúdiu, si počas 10 rokov liečby uchovalo zlepšenie telesných funkcií.

Bolesť v mieste vpichu injekcie

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

Psoriáza

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

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 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 podávanie 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 závažného“ (53 % hodnotených pacientov) po „závažné“ (41 %) až „veľmi závažné“ (6 %).

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

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

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

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

	Placebo N = 398 n (%)	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 v porovnaní s placebom		

Tabuľka 10.
Ps štúdia II (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 v porovnaní s placebom ^b p < 0,001 adalimumab v porovnaní metotrexátom ^c p < 0,01 adalimumab v porovnaní s placebom ^d p < 0,05 adalimumab v porovnaní metotrexátom			

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 týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať a ktorí boli potom zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

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

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov,

u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

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

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

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA „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 % oproti 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 nechťov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (po jednom týždni od úvodnej dávky) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechťov zahŕňalo Modifikovaný index skóre závažnosti psoriázy nechťov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechťov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechťov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 11). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechťov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA $\geq$ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a $\geq$ 5 % (40 % pacientov)).

Tabuľka 11.
Účinnosť v štúdii IV so psoriázou v 16., 26. a 52. týždni

Koncový ukazovateľ	Týždeň 16 Placebom kontrolovaná štúdia		Týždeň 26 Placebom kontrolovaná štúdia		Týždeň 52 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 v porovnaní s placebom					

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

V štúdii HS-I (PIONEER I) bolo hodnotených 307 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0 a 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 (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B adalimumab 40 mg každý týždeň.

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

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

Klinická odpoveď

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

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdii HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 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	N = 154	N = 153	N = 163	N = 163

	Štúdiá HS I		Štúdiá HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg raz týždenne	Placebo	Adalimumab 40 mg raz týždenne
hidradenitis suppurativa (HiSCR) ^a	40 (26,0 %)	64 (41,8 %)*	45 (27,6 %)	96 (58,9 %)**
≥ 30 % zníženie bolesti kože ^b	N = 109	N = 122	N = 111	N = 105
	27 (24,8 %)	34 (27,9 %)	23 (20,7 %)	48 (45,7 %)**
*$P < 0,05$, **$P < 0,001$, adalimumab v porovnaní s placebom ^a U všetkých randomizovaných pacientov. ^b U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť				

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

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

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 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
Týždeň 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Týždeň 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne. ^b Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede.			

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

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

Crohnova choroba

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

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

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdiu III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni. V 4. týždni boli pacienti v štúdiu s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do 4. týždňa bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidov 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			Štúdia CD II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumabu a placeba

*p < 0,001

**p < 0,01

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

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

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

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

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

*p < 0,001 pre adalimumab v porovnaní s placebom, porovnania párových hodnôt

**p < 0.02 pre adalimumab v porovnaní s placebom, porovnania párových hodnôt

^a Z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených 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 viacnásobného podania 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 týždni 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 80 mg v 2. týždni, alebo 80 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 40 mg v 2. týždni. Po 2. týždni dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v 8 týždni.

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

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v 8. týždni v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdií UC-I (18 % oproti 9 % v uvedenom poradí, $p = 0,031$) a v štúdií UC-II (17 % oproti 9 % v uvedenom poradí, $p = 0,019$). U 21 zo 41 subjektov (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 16.

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

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

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

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

* $p < 0,05$ pre adalimumab v porovnaní s placebom, porovnanie párových hodnôt

** $p < 0,001$ pre adalimumab v porovnaní s placebom, porovnanie párových hodnôt

^a Z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

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

Približne u 40 % pacientov v 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 placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UCI a UCII mali možnosť prejsť do otvorenej dlhodobej rozšírenej štúdie (UCIII). 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 UCI a UCII 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. Povolené bolo súbežné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

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

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

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

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

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 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

Analýza, liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (mesiace)	HR ^a	CI 95 % pre HR ^a	Hodnota <i>p</i> ^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

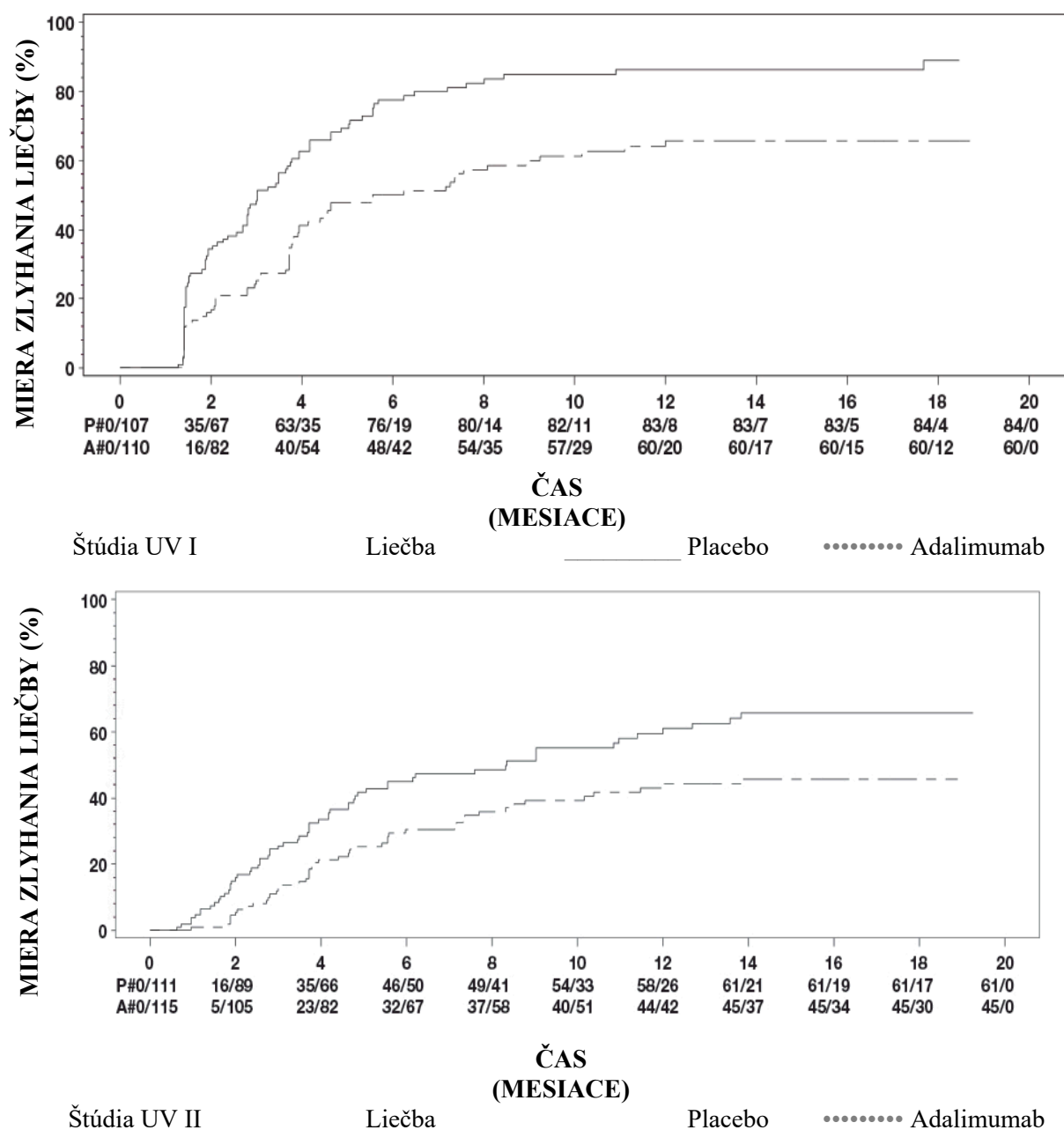
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. Týždni alebo neskôr (štúdia UV I) alebo v 2. Týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

^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 súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. Týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdií, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich pacientov

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

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

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

Tabuľka 18. Udržiavací režim

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

Výsledky účinnosti

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

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

Tabuľka 19.

Pediatrická CD štúdia
Klinická remisia PCDAI a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95	Hodnota p*
Týždeň 26			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týždeň 52			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* porovnanie hodnoty p štandardnej dávky v porovnaní s nízkou dávkou			

Tabuľka 20.
Pediatrická CD štúdia
Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota P ¹
Vysadenie kortikosteroidov	N = 33	N = 38	
Týždeň 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týždeň 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov²	N = 60	N = 57	
Týždeň 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
Týždeň 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týždeň 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ porovnanie hodnoty p štandardnej dávky v porovnaní s nízkou dávkou

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

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

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu v porovnaní východiskovým stavom do 26. a 52 týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

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

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumab sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní u 93 pediatrických pacientov vo veku od 5 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 a endoskopické podskóre 2 alebo 3 body, potvrdené centrálnou vyhodnotenou endoskopiou), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú terapiu alebo

ju netolerovali. U približne 16 % pacientov v skúšaní zlyhala predchádzajúca anti-TNF liečba. Pacienti, ktorí dostávali v čase prijatia do skúšania kortikosteroidy, mohli po 4. týždni dávku kortikosteroidov znížiť.

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

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

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

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

Výsledky účinnosti

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

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

Tabuľka 21. Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

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

V 52. týždni sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u respondérov v 8. týždni, klinická odpoveď

podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a $\geq 30\%$ v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice podľa FMS (definované ako endoskopické Mayo skóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov remisii v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali adalimumabom 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 respondérov podľa PMS v 8. týždni	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PMS v 8. týždni	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zahojenie sliznice u respondérov podľa PMS v 8. týždni	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remisia u pacientov v remisii podľa PMS v 8. týždni	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisia bez kortikosteroidov u respondérov podľa PMS v 8. týždni ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň ^c U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

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

Tabuľka 23. Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Adalimumab^a Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	Adalimumab^{b,c} Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni N=47
Klinická remisia podľa indexu PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. týždeň	
	Adalimumab^d Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	Adalimumab^e Maximálne 40 mg každý týždeň N=31
Klinická remisia u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

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

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

Kvalita života

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

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

Uveitída u pediatrických pacientov

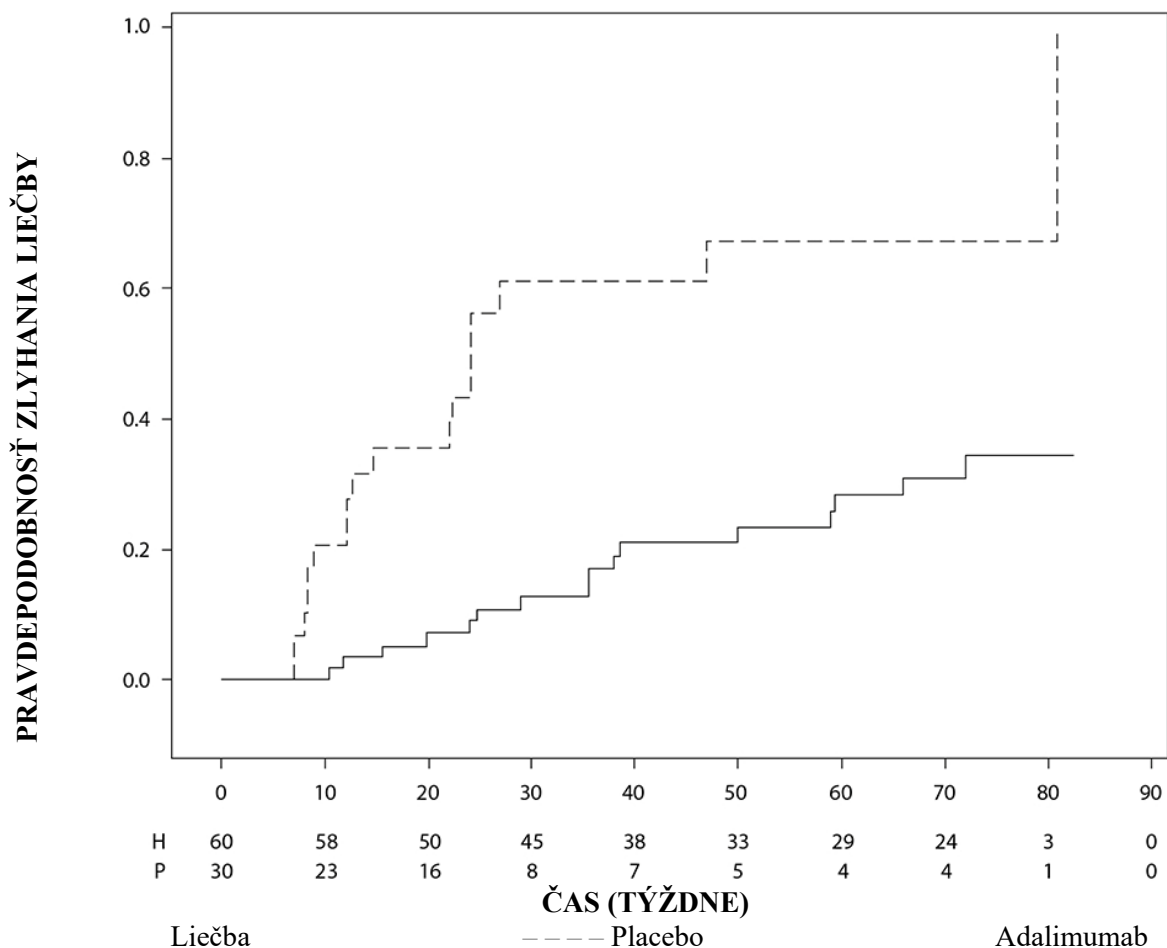
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriornou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti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

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

Klinická odpoveď

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

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



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); A = Adalimumab (počet rizikových účastníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, stanovená na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových 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 – 96 % sérových koncentrácií.

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

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

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do 8 µg/ml v 2. a 4. týždni. U pacientov, ktorí

dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 12. do 36. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 8 do 10 µg/ml.

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

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

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

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

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

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii 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 ≥ 40 kg s CD a UC).

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatickej populácie

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou PedACR 50. 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, resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentráciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC₅₀ približne 4,5 µg/ml (95 % IS 0,4 – 47,6, resp. 1,9 – 10,5).

Eliminácia

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová
Trihydrát octanu sodného
Glycín
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú striekačku alebo naplnené pero uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Yuflyma sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 31 dní. Naplnená striekačka alebo naplnené pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 31-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

- 1 naplnenú injekčnú striekačku (0,8 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi.

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s ochranným krytom ihly

Injekčná striekačka je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

- 1 naplnenú injekčnú striekačku s ochranným krytom ihly (0,8 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi.

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Injekčný roztok v naplnenom pere na použitie pacientom, ktoré obsahuje naplnenú striekačku. Striekačka vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

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

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s ochranným krytom ihly

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Yuflyma 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Yuflyma 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry až jemne zakalený, bezfarebný až svetlohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Yuflyma je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jedno alebo viac ochorení modifikujúcich antireumatiká (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs- DMARDs). Yuflyma sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

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

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

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

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

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

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

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

Artritída spojená s entezitídou

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

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

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

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

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3. Dávkovanie Yuflymy u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

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

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

Ak je indikovaná opätovná liečba 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.

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4. Dávkovanie adalimumabu u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:

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

U pacienta, ktorý neodpovedal na liečbu do týždňa 12, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

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

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

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 5. Dávkovanie Yuflymy u pediatrických pacientov s uveitídou

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

Keď sa liečba Yuflymou 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 Yuflymy u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

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

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

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

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

Spôsob podávania

Yuflyma sa podáva subkutánnou injekciou.

Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Infekcie

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

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

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

Závažné infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

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

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

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

Napriek preventívnej antituberkulóznej liečbe sa u pacientov liečených 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 Yuflymou alebo po jej ukončení objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

Iné oportúnne infekcie

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

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie Yuflymy 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 Yuflymou pacienti majú byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

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

Neurologické príhody

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

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie

prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

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

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

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

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

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), 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 boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopenie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Yuflymu musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Yuflymou.

Očkovanie

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

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

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Pozri časť „Očkovanie“ vyššie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,2 ml dávke, t. j. podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Kombinácia adalimumabu a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „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 aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Yuflymy.

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

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

Predklinické údaje o účinkoch adalimumabu na fertilitu nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 6: 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 orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 6. Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
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 herpes zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpes simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidiodomykózy, histoplazmózy a systémovej infekcie Mycobacterium avium), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	Leukémia ¹⁾
	Neznáme	Hepatosplenický T-bunkový lymfóm ¹⁾ , Karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože) ¹⁾ , Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému*	Veľmi časté	Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy), anémia
	Časté	Leukocytóza, trombocytopénia
	Menej časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Zriedkavé	Pancytopénia
Poruchy imunitného systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (vrátane sezónnej alergie)
	Menej časté	Sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitída
	Zriedkavé	Anafylaxia ¹⁾
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	Hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny nátria v krvi, hypokalcémia hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia (odvodnenie organizmu)
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
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 ochorenia (napr. optická neuritída, Guillainov-Barrého syndróm) ¹⁾
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	Dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu ¹⁾ , arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie
	Zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm
	Menej časté	Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia ¹⁾ , intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok ¹⁾
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea a zvracanie
	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	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi
	Zriedkavé	Hepatitída, reaktivácia hepatitídy B ¹⁾ , autoimunitná hepatitída ¹⁾
	Neznáme	Zlyhanie pečene ¹⁾
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy) ¹⁾ , žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopecia ¹⁾ , svrbenie
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	Zriedkavé	Multiformný erytém ¹⁾ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kutánná vaskulitída ¹⁾ , lichenoidná kožná reakcia ¹⁾
	Neznáme	Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
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, hematuria
	Menej časté	Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka ¹⁾
	Menej časté	Zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Neznáme	zvýšenie hmotnosti ²⁾
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Zhoršené hojenie

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

** vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní

¹⁾ vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

²⁾ Priemerná zmena hmotnosti oproti východiskovej hodnote v prípade adalimumabu sa pohybuje od 0,3 kg do 1,0 kg pri indikáciách u dospelých v porovnaní s (mínus) – 0,4 kg až 0,4 kg v prípade 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.

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 vpichu injekcie

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

Infekcie

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

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

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

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

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

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I – V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách 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 3441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žľazových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 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 skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 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 zvýšenie hladiny ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytlo v skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

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

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

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

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každé dva týždne 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.

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

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Yuflyma 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 matricových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí s reumatoidnou artritídou

Adalimumab bol hodnotený vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

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

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

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

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

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

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

ACR odpoveď

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

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

Odpoveď	RA štúdia I ^{a**}		RA štúdia II ^{a**}		RA štúdia III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	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 v porovnaní s placebom

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

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

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

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

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

Tabuľka 8.
ACR odpoveď v RA štúdií V
(percento pacientov)

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

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

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

^c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou MannovhoWhitneyho U testu

V predĺženej otvorenej RA štúdií V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 170 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. 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 štúdií III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky

a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (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 9).

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

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

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95 % interval spoľahlivosti ^b)	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

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

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

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab/MTX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	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 štúdii RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez rádiografickej progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

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

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

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

Ložisková psoriáza u dospelých

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie 10 % BSA a 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 súbežnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 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 podávanie 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 závažného“ (53 % hodnotených pacientov) po „závažné“ (41 %) až „veľmi závažné“ (6 %).

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

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

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

Tabuľka 11.
Štúdia I so psoriázou (REVEAL) – účinnosť v 16. týždni

	Placebo N = 398 n (%)	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 v porovnaní s placebom		

Tabuľka 12.
Ps štúdia II (CHAMPION) – účinnosť v 16. týždni

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 108 n (%)
$\geq$ 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 v porovnaní s placebom ^b $p < 0,001$ adalimumab v porovnaní metotrexátom ^c $p < 0,01$ adalimumab v porovnaní s placebom ^d $p < 0,05$ adalimumab v porovnaní metotrexátom			

V štúdií 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 týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať a ktorí boli potom zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

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

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

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

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

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA „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 % oproti 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 (po jednom týždni od úvodnej dávky) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index skóre závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 13). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA $\geq$ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a $\geq$ 5 % (40 % pacientov)).

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

Koncový ukazovateľ	Týždeň 16 Placebom kontrolovaná štúdia	Týždeň 26 Placebom kontrolovaná štúdia	Týždeň 52 Otvorená fáza liečby
--------------------	--	--	--------------------------------------

	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6a	65,0
PGA-F čisté/minimálne a ≥ 2 stupne zlepšenia (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9a	61,3
Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2a	-72,2
^a p < 0,001 , adalimumab v porovnaní s placebom					

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

Crohnova choroba u dospelých

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

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

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdiu III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni. V 4. týždni boli pacienti v štúdiu s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do 4. týždňa bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidov 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 infiximabom			Štúdia CD II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*

Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**
---------------------------	------	------	--------	------	--------

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumabu a placeba

*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 účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

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

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

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

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

*p < 0,001 pre adalimumab v porovnaní s placebom, porovnania párových hodnôt

**p < 0.02 pre adalimumab v porovnaní s placebom, porovnania párových hodnôt

^a Z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených 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.

Uveitída u dospelých pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriornou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriornou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito 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 vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

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

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

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

Klinická odpoveď

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

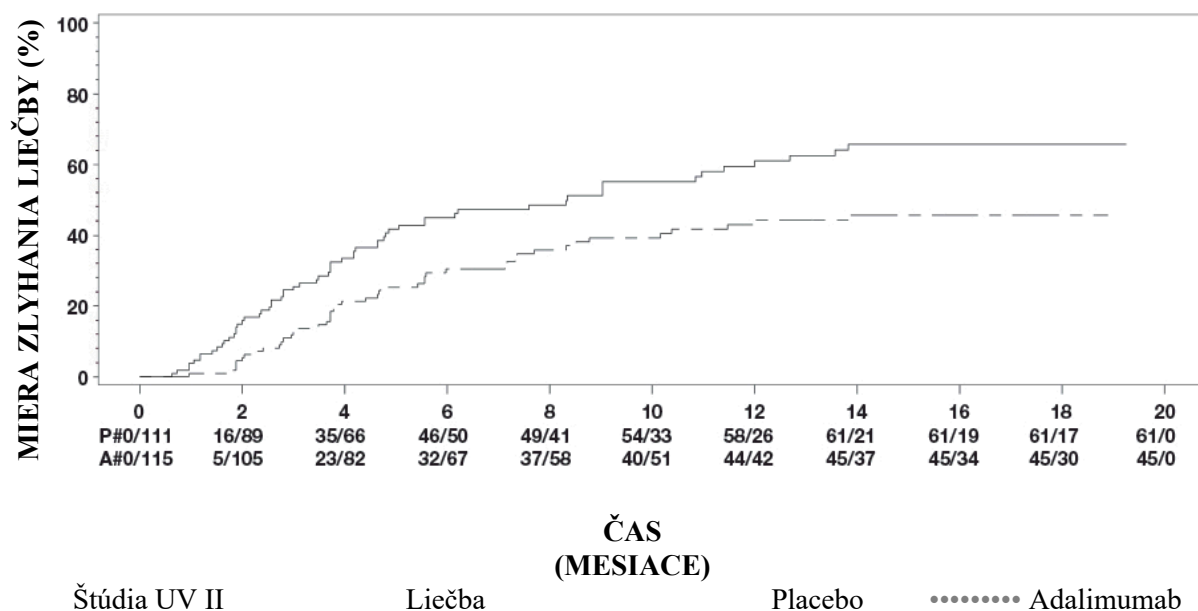
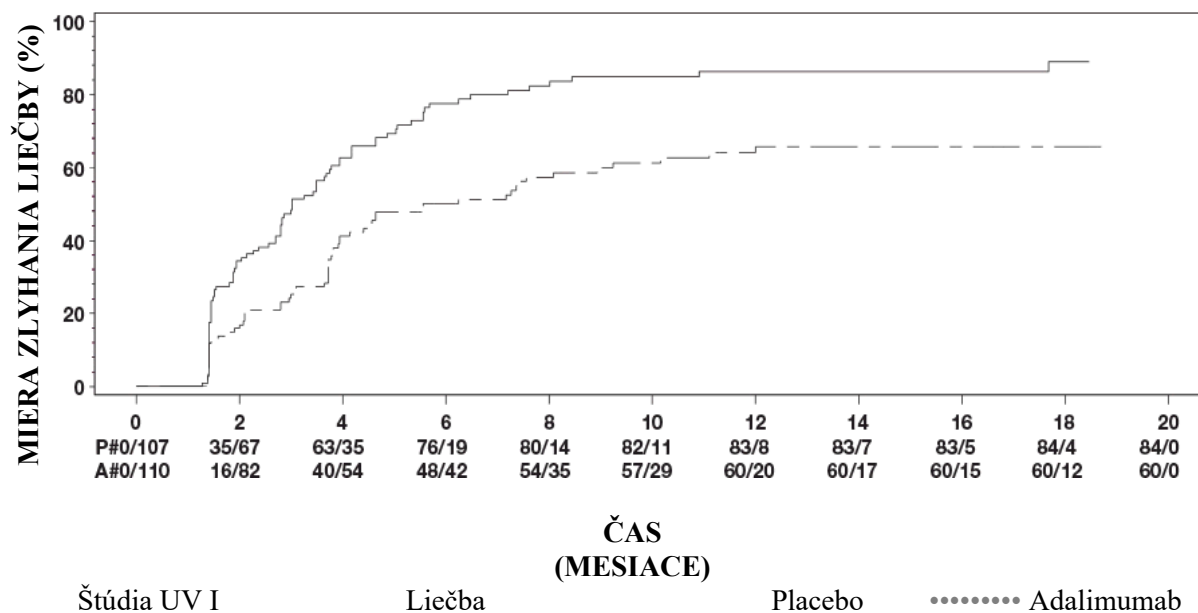
Tabuľka 16.
Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

Analýza, liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (mesiace)	HR ^a	CI 95 % pre HR ^a	Hodnota <i>pb</i>
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdií UV I						
Primárna analýza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdií UV II						
Primárna analýza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

Poznámka: 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 súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdiu, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

Imunogenita

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

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

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

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

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

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

U dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou dlhodobo liečených adalimumabom v monoterapii, ktorí sa zúčastnili štúdie s vysadením a pokračovaním v liečbe, bol výskyt protilátok proti

adalimumabu po pokračujúcej liečbe (11 zo 482 pacientov; 2,3 %) podobný výskytu zaznamenanému pred vysadením liečby (11 z 590 pacientov; 1,9 %).

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

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

pJIA I

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

Tabuľka 17.

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

Veková skupina	Počet pacientov na 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 ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o ≥ 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

Tabuľka 18.
Ped ACR 30 odpovede v JIA 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
Mediánový čas do vzplanutia ochorenia	> 32 týždňov	20 týždňov	> 32 týždňov	14 týždňov

^a odpovede Ped ACR 30/50/70 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom

^b p = 0,015

^c p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení 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, Yuflyma 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 u 32 detí (2 – < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávke 24 mg/m² telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

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

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií u 46 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m² BSA až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label – OL) fáza, počas ktorej

pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o –62,6 % (medián percentuálnej zmeny –88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s –11,6 % (medián percentuálnej zmeny –50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdiu. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (tender joint count – TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count – SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

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

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

	MTX ^a	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň
	N = 37	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 v porovnaní s MTX		
^c P = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg v porovnaní s MTX		

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

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

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 $\geq$ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity

Crohnovej choroby u detí (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI) so skóre > 30. U týchto jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

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

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

Tabuľka 20. Udržiavací režim

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

Výsledky účinnosti

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

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

**Tabuľka 21.
Pediatrická CD štúdia
Klinická remisia PCDAI a odpoveď**

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95	Hodnota p*
Týždeň 26			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týždeň 52			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* porovnanie hodnoty p štandardnej dávky v porovnaní s nízkou dávkou			

Tabuľka 22.
Pediatrická CD štúdia
Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota P ¹
Vysadenie kortikosteroidov	N = 33	N = 38	
Týždeň 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týždeň 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov²	N = 60	N = 57	
Týždeň 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
Týždeň 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týždeň 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ porovnanie hodnoty p štandardnej dávky v porovnaní s nízkou dávkou

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

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

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu v porovnaní východiskovým stavom do 26. a 52 týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

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

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

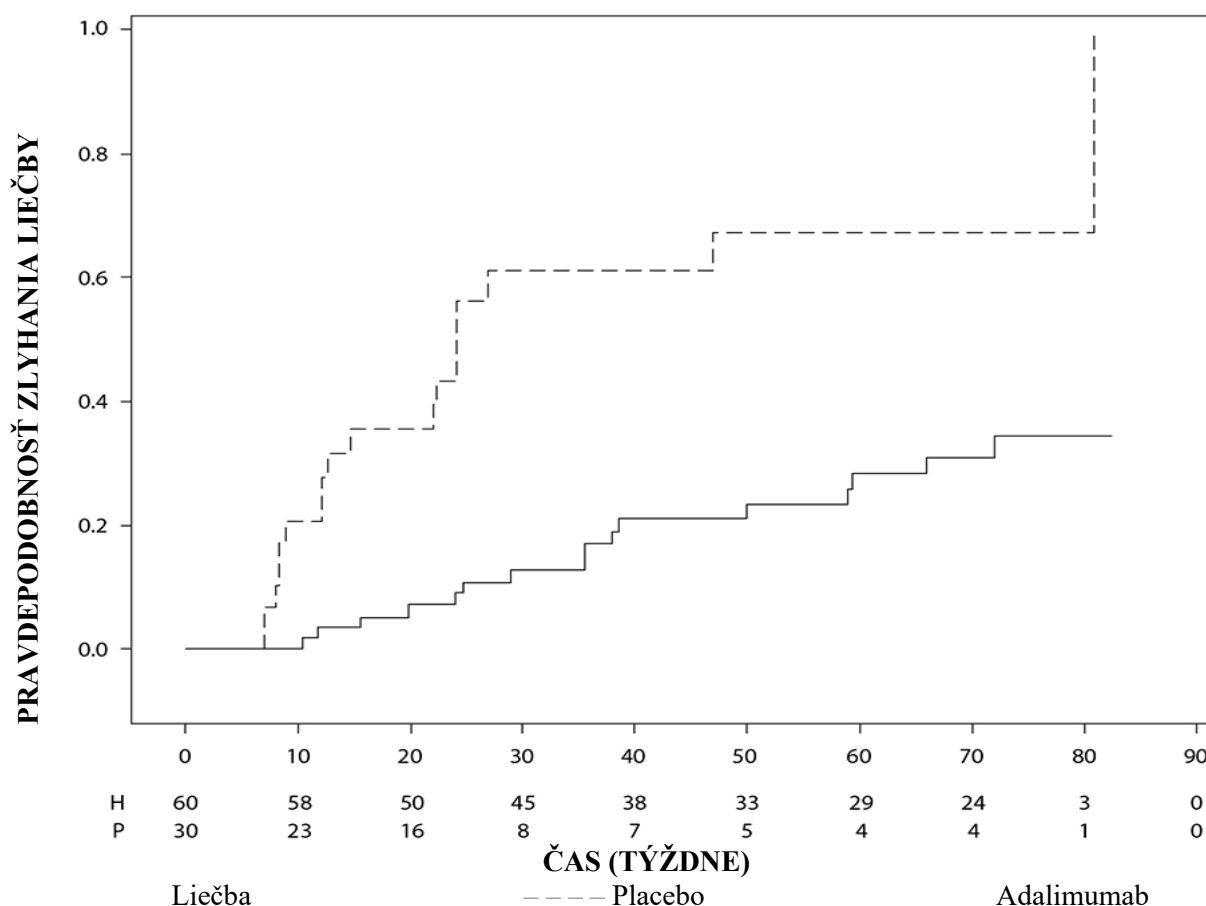
Uveitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriornou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo, alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu. Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

Klinická odpoveď

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

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



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); A = Adalimumab (počet rizikových účastníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximum 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola najnižšia priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

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

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

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

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

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

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

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

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

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75, resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentraciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC_{50} približne 4,5 μ g/ml (95 % IS 0,4 – 47,6, resp. 1,9 – 10,5).

Dospelí

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, stanovená na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou boli v rozsahu od 31 – 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 μ g/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 μ g/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové hladiny adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

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

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

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

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

Eliminácia

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová
Trihydrát octanu sodného
Glycín
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnenú striekačku uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka Yuflyma sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 31 dní. Naplnená striekačka sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 31-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Yuflyma 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

- 1 naplnenú injekčnú striekačku (0,4 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi.
- 2 naplnené injekčné striekačky (0,2 ml sterilného roztoku), s 2 alkoholom napustenými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Yuflyma 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE
ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY NA
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Kórejská republika

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedných za uvoľnenie šarže

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francúzsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Nemecko

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Nemecko

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španielsko

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 NA REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením Yuflymy sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte dohodnúť s národným kompetentným orgánom na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, formy distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu. Edukačný program pozostáva z informačnej kartičky pre pacienta.

Informačná kartička pre pacienta obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, ktorých si musí byť pacient vedomý pred aj počas liečby Yuflymou. Táto informačná kartička sa zameriava na zdôraznenie rizika závažných infekcií, tuberkulózy (TB), demyelinizačných ochorení (vrátane sklerózy multiplex [SM], Guillainov-Barrého syndrómu [GBS] a optickej neuritídy [ON]), ako aj BCG ochorenia po živej vakcinácii BCG u dojčiat s *in utero* expozíciou Yuflyme.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde je Yuflyma na trhu, mali všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať adalimumab, ako aj všetci pacienti, u ktorých sa očakáva, že budú užívať adalimumab, prístup k nasledovným edukačným materiálom alebo im boli poskytnuté:

Informačná kartička pre pacienta (dospelí a pediatrickí pacienti) obsahuje nasledujúce kľúčové prvky:

- že liečba Yuflymou môže zvýšiť riziko infekcií vrátane tuberkulózy, rakoviny a problémov s nervovým systémom;
- prejavy a príznaky týchto bezpečnostných rizík a kedy vyhľadať pomoc zdravotníka;
- dôležitosť neprijímania živých vakcín a informovanie zdravotníka o prebiehajúcej liečbe pacientky v prípade tehotenstva;
- pokyny na zaznamenanie názvu produktu a čísla šarže lieku na zabezpečenie sledovateľnosti;
- kontaktné údaje osoby, ktorá vydala predpis na adalimumab.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát octanu sodného, glycín, polysorbát 80, voda na injekcie.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka
2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené injekčné striekačky
2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené injekčné striekačky
4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených injekčných striekačiek
6 alkoholom napustených tampónov

1 naplnená injekčná striekačka s ochranným krytom ihly
2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené injekčné striekačky s ochranným krytom ihly
2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené injekčné striekačky s ochranným krytom ihly
4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených injekčných striekačiek s ochranným krytom ihly
6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

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

Naplnené injekčné striekačky uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1513/001 1 naplnená striekačka
EU/1/20/1513/002 2 naplnené striekačky
EU/1/20/1513/003 4 naplnené striekačky
EU/1/20/1513/004 6 naplnených striekačiek
EU/1/20/1513/005 1 naplnená striekačka s ochranným krytom ihly
EU/1/20/1513/006 2 naplnené striekačky s ochranným krytom ihly
EU/1/20/1513/007 4 naplnené striekačky s ochranným krytom ihly
EU/1/20/1513/008 6 naplnených striekačiek s ochranným krytom ihly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Yuflyma 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Yuflyma 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

40 mg/0,4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NAPLNENÉHO PERA

1. NÁZOV LIEKU

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát octanu sodného, glycín, polysorbát 80, voda na injekcie.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero

2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené perá

2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené perá

4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených pier

6 alkoholom napustených tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Naplnené perá uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapešť

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1513/009 1 naplnené pero

EU/1/20/1513/010 2 naplnené perá

EU/1/20/1513/011 4 naplnené perá

EU/1/20/1513/012 6 naplnených pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Yuflyma 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 MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENÉHO PERA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Yuflyma 40 mg injekcia
adalimumab
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

40 mg/0,4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát octanu sodného, glycín, polysorbát 80, voda na injekcie.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka
2 alkoholom napustené tampóny

1 naplnená injekčná striekačka s ochranným krytom ihly
2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1513/013 1 naplnená striekačka
EU/1/20/1513/014 1 naplnená striekačka s ochranným krytom ihly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

Yuflyma 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 MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Yuflyma 80 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

80 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NAPLNENÉHO PERA

1. NÁZOV LIEKU

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát octanu sodného, glycín, polysorbát 80, voda na injekcie.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero

2 alkoholom napustené tampóny

3 naplnené perá

4 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Naplnené perá 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1513/015 1 naplnené pero
EU/1/20/1513/016 3 naplnené perá

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Yuflyma 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 MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENÉHO PERA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Yuflyma 80 mg injekcia
adalimumab
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

80 mg/0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU

Yuflyma 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát octanu sodného, glycín, polysorbát 80, voda na injekcie.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka
2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené injekčné striekačky
2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na pediatrické použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

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

Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapešť

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Yuflyma 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Yuflyma 20 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

20 mg/0,2 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacientov

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

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

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta** s dôležitými informáciami o bezpečnosti, s ktorými sa musíte oboznámiť predtým, ako začnete používať Yuflymu, a počas liečby Yuflymou. Túto **Informačnú kartičku pre pacienta** noste vždy pri sebe počas liečby a uschovajte ju po dobu 4 mesiacov od poslednej injekcie Yuflymy.
- 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 Yuflyma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Yuflymu
3. Ako používať Yuflymu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yuflymu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Yuflyma a na čo sa používa

Yuflyma obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý má účinok na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Yuflyma je určená na liečbu nasledovných zápalových ochorení:

- Reumatoidná artritída
- Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída
- Artritída spojená s entezitídou
- Ankylozujúca spondylitída
- Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy
- Psoriatická artritída
- Ložisková psoriáza
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- Ulcerózna kolitída
- Neinfekčná uveitída

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

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 Yuflyma naviaže na TNF α , zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Yuflyma 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 Yuflymu.

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

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

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

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

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

Váš lekár rozhodne, či sa má Yuflyma 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.

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

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

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

Yuflyma 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 Yuflymu.

Psoriatická artritída

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

Yuflyma sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Yuflyma 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 Yuflymu.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže mať tiež vplyv na nechty, spôsobovať ich rozpadanie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé.

Yuflyma 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 pre nich nie sú vhodné.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané aj 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.

Yuflyma 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.

Yuflyma 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 Yuflymu.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu. Yuflyma sa používa na liečbu:

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

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

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Yuflyma 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 Yuflymu.

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Yuflyma sa používa na liečbu:

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Yuflymu

Nepoužívajte Yuflymu:

- Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné závažné 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 zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

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

Alergické reakcie

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

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Yuflymu. Ak si nie ste istí, obráťte sa na svojho lekára.
- V priebehu liečby Yuflymou môžete byť náchylnejší na infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť závažné 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 na nejakú dobu prestali Yuflymu používať.
- 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 máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Yuflymou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Yuflymou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Yuflymu.
 - Pretože sa u pacientov liečených Yuflymou vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vás pred začiatkom liečby Yuflymou vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skriningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **informačnej kartičky pre pacienta**
 - Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.
 - Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

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

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte svojho lekára, že používate Yuflymu. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie používania Yuflymy.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Yuflymou alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách, znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

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

Srdcové zlyhanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečení Yuflymou, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité informovať vášho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky

srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať svojho lekára. Lekár rozhodne, či máte dostať Yuflymu.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

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

Rakovina

- Pri používaní Yuflymy alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
 - U ľudí so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorých dlhodobo trápí choroba, môže byť vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
 - Ak používate Yuflymu, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich Yuflymu boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a závažných typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
 - Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Yuflymou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
 - U pacientov používajúcich Yuflymu 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 Yuflymou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Yuflyma

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

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

- anakinra,
- abatacept.

Yuflyma sa môže podávať spolu s:

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

Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Yuflymy.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Yuflyma sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na graviditu sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Yuflymu počas tehotenstva v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Yuflymu.
- Yuflyma sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Yuflymu počas tehotenstva, u vášho dieťaťa môže byť riziko vzniku infekcie vyššie.
- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Yuflymu, a to ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Yuflyma obsahuje sodík

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

3. Ako používať Yuflymu

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

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

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

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka 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 dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	Prvá dávka 20 mg, potom 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg a viac	Prvá dávka 80 mg (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 Yuflymu 40 mg každý druhý týždeň, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka 40 mg, potom 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 dávkovanie na 20 mg každý týždeň.
---	---	---

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

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

Spôsob a cesta podania

Yuflyma sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

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

Ak použijete viac Yuflymy, ako máte

Ak ste si náhodne podali Yuflymu častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

Ak zabudnete použiť Yuflymu

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Yuflymy 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 Yuflymu

Rozhodnutie prestať používať Yuflymu prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Yuflymu, 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 stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Yuflymy.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- silná 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 nasledujúceho

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

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

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť kostrových svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- 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 ekzém)
- lámanie nechťov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

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

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám)
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina
- rakovina lymfatického systému
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním

- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žľáz, žľázové kamene
- stuhnutie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápal

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očnému nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, mravčenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída
- reaktivácia hepatitídy B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Yuflyme sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečenných enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

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

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Yuflymu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/škatuľke po skratke EXP.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku s ochranným krytom ihly uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Yuflymy s ochranným krytom ihly uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 31 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Keď striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, musíte ju **použiť do 31 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

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

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Yuflyma obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ostatnými pomocnými látkami sú kyselina octová, trihydrát octanu sodného, glycín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako Yuflyma naplnená injekčná striekačka s ochranným krytom ihly vyzerá a obsah balenia

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s ochranným krytom ihly sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpusteného v 0,4 ml roztoku.

Yuflyma naplnená injekčná striekačka je sklenená striekačka obsahujúca roztok adalimumabu. Balenie s 1 naplnenou injekčnou striekačkou sa dodáva s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný). V baleniach s 2, 4 a 6 naplnenými striekačkami je ku každej striekačke dodaný 1 alkoholom napustený tampón.

Yuflyma naplnená injekčná striekačka s ochranným krytom ihly je sklenená striekačka obsahujúca roztok adalimumabu. Balenie s 1 naplnenou injekčnou striekačkou s ochranným krytom ihly sa dodáva s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný). V baleniach s 2, 4 a 6 naplnenými striekačkami s ochranným krytom ihly je ku každej naplnenej striekačke s ochranným krytom ihly dodaný 1 alkoholom napustený tampón.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Yuflyma sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francúzsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Nemecko

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Nemecko

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španielsko

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Τάλρ.: +36 1 231 0493

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

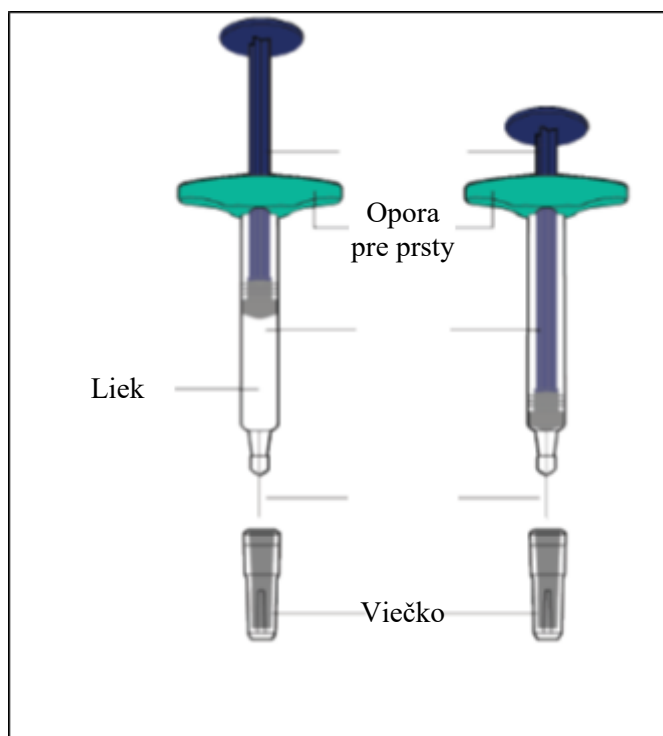
Iné zdroje informácií

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

7. Pokyny na použitie

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

Yuflyma naplnená injekčná striekačka



Obrázok A

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak:

- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadla na tvrdý povrch.

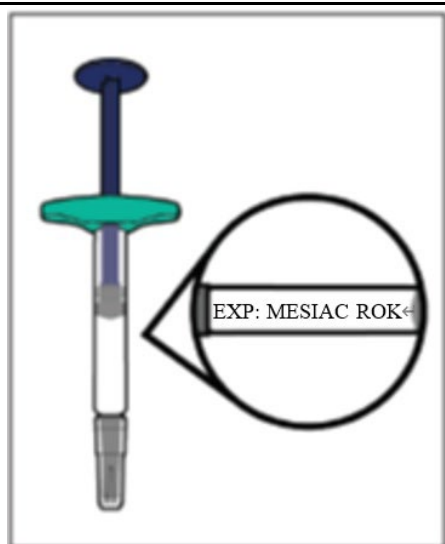
Kryt ihly odstráňte bezprostredne pred použitím. Yuflymu uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

1. Príprava materiálu na injekciu

- a. Pripravte si čistý rovný povrch, napr. stôl alebo kuchynskú dosku, a to v dobre osvetlenom priestore.
- b. Zo škatule uloženej v chladničke vyberte 1 naplnenú injekčnú striekačku.
 - Pri jej vyberaní zo škatule uchopte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo. Nedotýkajte sa piesta.
- c. Uistite sa, že máte nasledovný materiál:
 - Naplnená injekčná striekačka
 - Alkoholom napustený tampón

Materiál, ktorý nie je súčasťou škatule:

 - Vatový tampón alebo gáza
 - Adhézna bandáž
 - Nádobka na likvidáciu ostrých predmetov



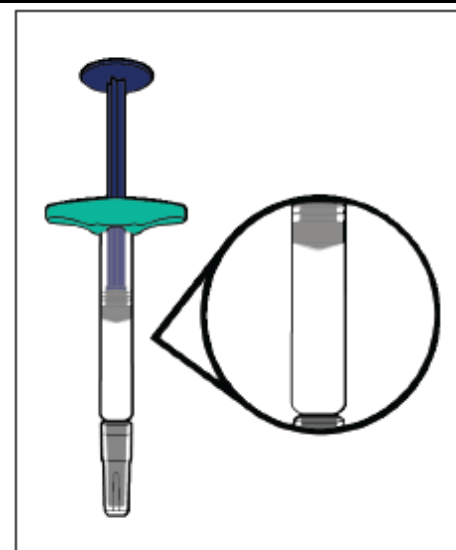
Obrázok B

2. Kontrola naplnenej injekčnej striekačky

- a. Uistite sa, že máte správny liek (Yuflyma) a dávku.
- b. Prezrite naplnenú injekčnú striekačku a ubezpečte sa, či nie je prasknutá alebo poškodená.
- c. Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplnenej injekčnej striekačky.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak:

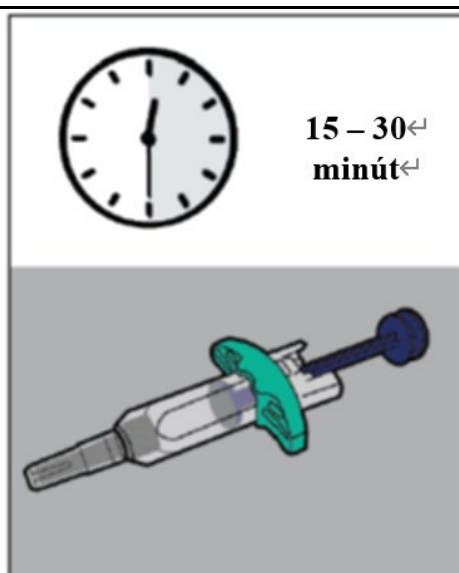
- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadla na tvrdý povrch.



Obrázok C

3. Kontrola lieku

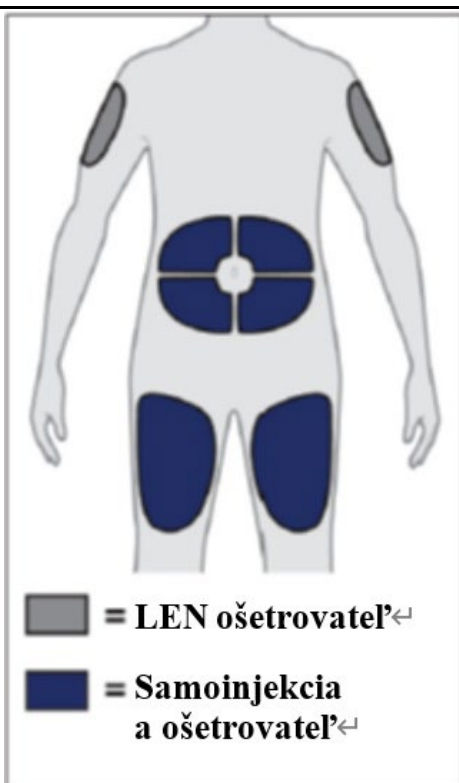
- a. Pozrite sa na liek a uistite sa, či je číry, bezfarebný až svetlohnedý a neobsahuje žiadne častice.
 - **Nepoužívajte** naplnenú striekačku v prípade, že tekutina zmení farbu (žltá alebo tmavohnedá), tekutina je zakalená alebo obsahuje čiastočky.
 - V tekutine môžete vidieť bublinky. Je to normálne.



Obrázok D

4. Počkejte 15 až 30 minút

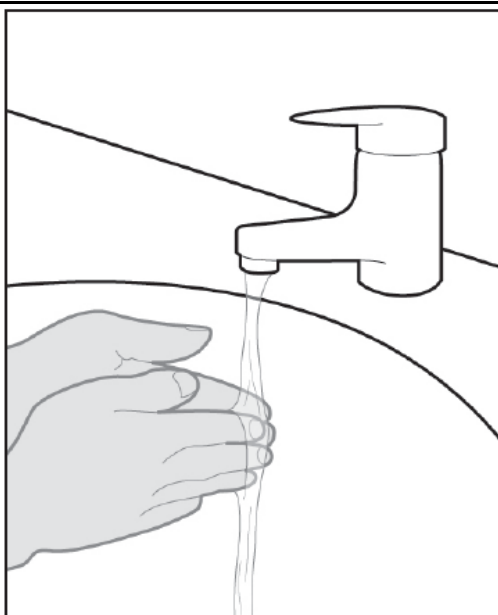
- a. Naplnenú injekčnú striekačku nechajte 15 až 30 minút odstáť pri izbovej teplote, aby sa mohla zohriať.
- Naplnenú injekčnú striekačku **nezahrievajte** pomocou zdrojov tepla, napr. horúcou vodou alebo v mikrovlnnej rúre.



Obrázok E

5. Vyberte vhodné miesto vpichu injekcie

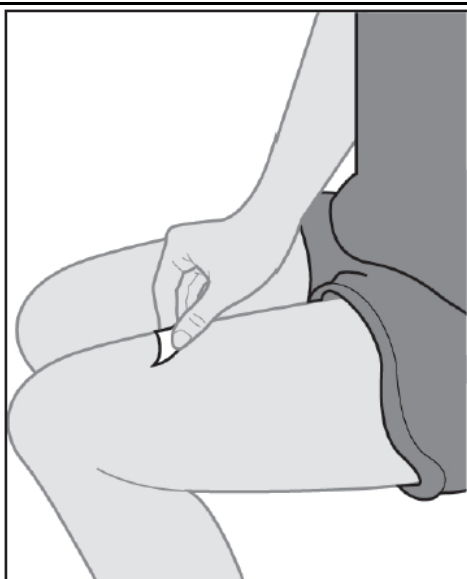
- a. Injekciu môžete podať:
 - do stehien spredu,
 - do brucha, s výnimkou oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku,
 - do vonkajšej oblasti ramena (LEN ak ste ošetrovateľ).
- Injekciu **nepodávajte** do kože v oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku ani do začervenej, tvrdej, citlivej, poškodenej, modrinovej alebo zjazvenej kože.
- Ak máte psoriázu, injekciu **nepodávajte** priamo do akýchkoľvek vystúpených, hrubých, začervenaných alebo šupinatých kožných plôch alebo lézií na koži.
- Injekciu **nepodávajte** cez odev.
- b. Miesto vpichu injekcie striedajte po každej podanej injekcii. Každé nové miesto vpichu má byť od predtým použitého miesta vpichu vzdialené aspoň 3 cm (1,2 palca).



Obrázok F

6. Umývanie rúk

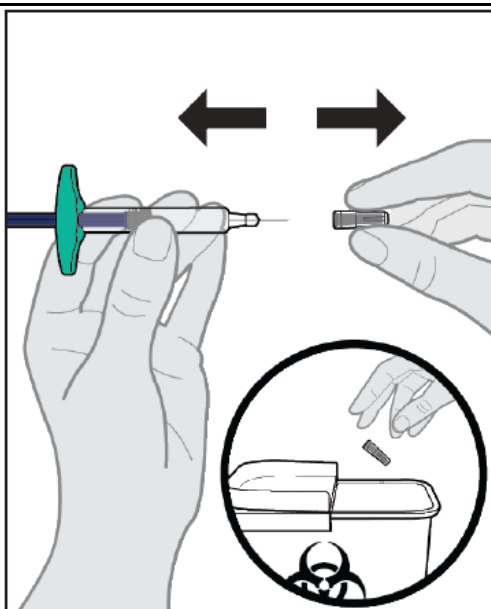
- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dobre si ich osušte.



Obrázok G

7. Očistenie miesta vpichu injekcie

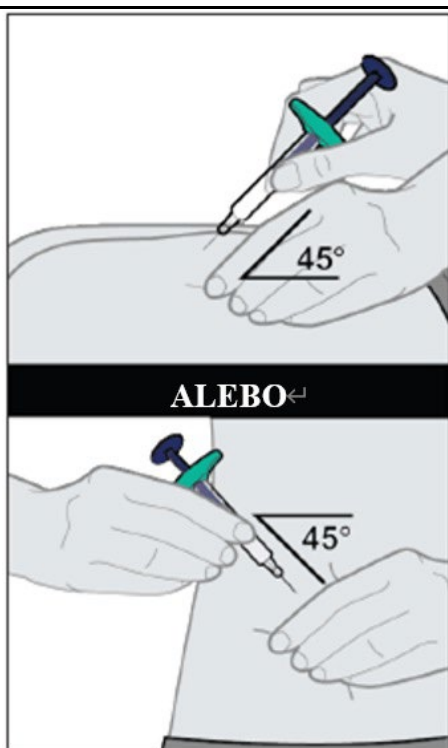
- a. Miesto vpichu injekcie očistite krúživým pohybom priloženým tampónom napusteným alkoholom.
 - b. Pred podaním injekcie nechajte kožu obschnúť.
- Pred podaním injekcie na miesto vpichu **nefúkajte** ani sa ho **nedotýkajte**.



Obrázok H

8. Odstránenie viečka

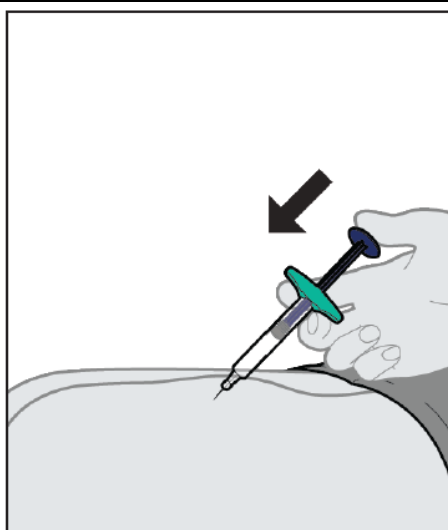
- a. Jednou rukou uchopte naplnenú injekčnú striekačku za telo. Druhou rukou jemne snímte viečko.
- Viečko **neodstraňujte**, kým nebudete pripravení na podanie injekcie.
 - **Nedotýkajte sa ihly**. Mohli by ste si spôsobiť bodné poranenie.
 - Naplnenú injekčnú striekačku opätovne **nezatvárajte** viečkom. Viečko ihneď vyhodte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
 - Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly



Obrázok I

9. Vpichnutie naplnenej striekačky do miesta vpichu injekcie

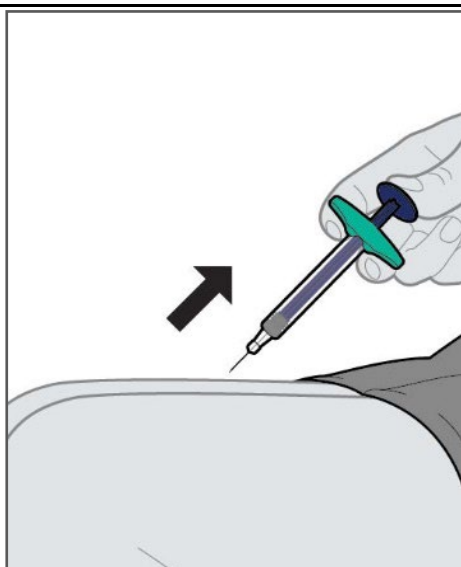
- a. Na mieste vpichu jednou rukou jemne zoštipnite kožu.
- b. Uchopte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo a úplne vpichnete ihlu do zoštipnutej kože pod uhlom 45 stupňov rýchlym vpichnutím podobným šípke.



Obrázok J

10. Podanie injekcie

- a. Po zavedení ihly pustite zoštipnutú kožu.
 - b. Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a injekčná striekačka nie je prázdna.
- Po začatí injekcie **nemeňte** polohu naplnenej injekčnej striekačky.



Obrázok K

11. Odstránenie naplnenej striekačky z miesta vpichu a ošetrovanie miesta vpichu

- a. Po vyprázdnení naplnenej injekčnej striekačky vytiahnite naplnenú injekčnú striekačku z kože pod rovnakým uhlom, akým ste ju vpichli.
- b. Miesto vpichu ošetríte jemným pritlačením vatového tampónu alebo gázy (nemasírujte) na miesto vpichu a v prípade potreby použijete adhéznú bandáž. Môže dôjsť k slabému krvácaniu.

- Naplnenú injekčnú striekačku **opätovne nepoužívajte**.
- **Nedotýkajte sa** ihly ani ju opätovne **nezatvárajte**.
- Miesto vpichu **nemasírujte**.

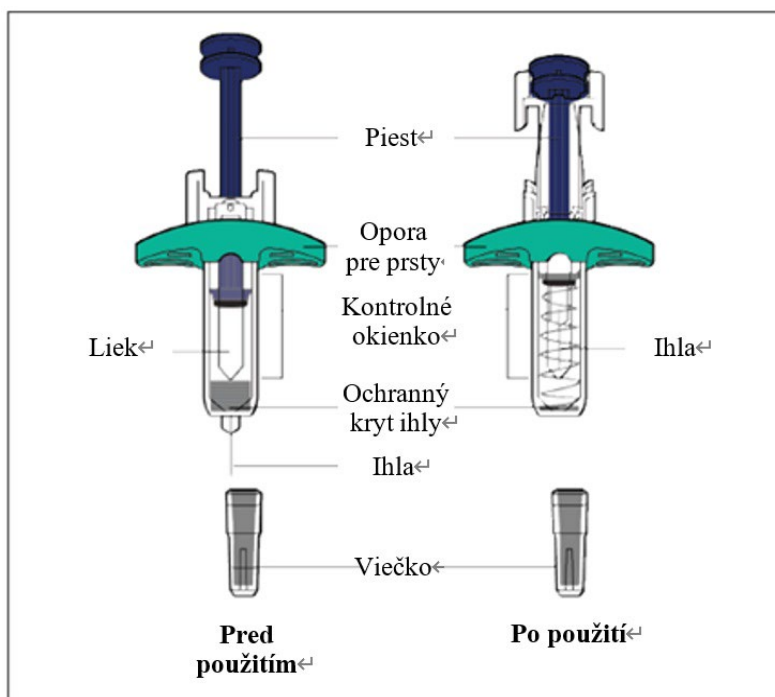


Obrázok L

12. Likvidácia naplnenej injekčnej striekačky

- Naplnenú injekčnú striekačku opätovne **nezatvárajte** viečkom.
- a. Použitú naplnenú injekčnú striekačku vyhodíte do špeciálnej nádoby na ostré predmety podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.
- b. Alkoholom napustený tampón spolu s obalom môžete vyhodiť do komunálneho odpadu.
- Naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu na ostré predmety vždy uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Naplnená injekčná striekačka s liekom Yuflyma a ochranným krytom ihly



Obrázok A

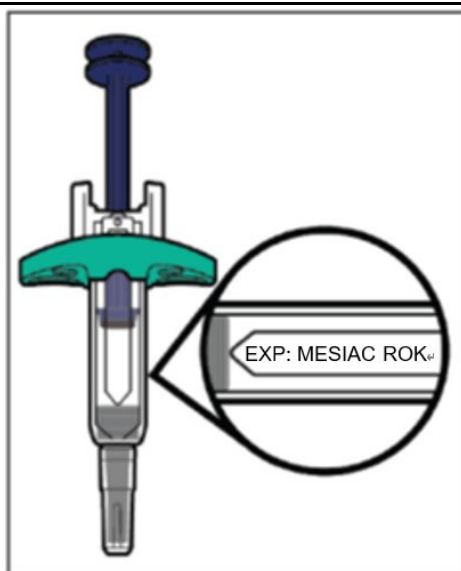
Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak:

- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadla na tvrdý povrch.

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

1. Príprava materiálu na injekciu

- a. Pripravte si čistý rovný povrch, napr. stôl alebo kuchynskú dosku, a to v dobre osvetlenom priestore.
- b. Zo škatule uloženej v chladničke vyberte 1 naplnenú injekčnú striekačku.
 - Pri jej vyberaní zo škatule uchopte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo. Nedotýkajte sa piesta.
- c. Uistite sa, že máte nasledovný materiál:
 - Naplnená injekčná striekačka
 - Alkoholom napustený tampón**Materiál, ktorý nie je súčasťou škatule:**
 - Vatový tampón alebo gáza
 - Adhézna bandáž
 - Nádobka na likvidáciu ostrých predmetov



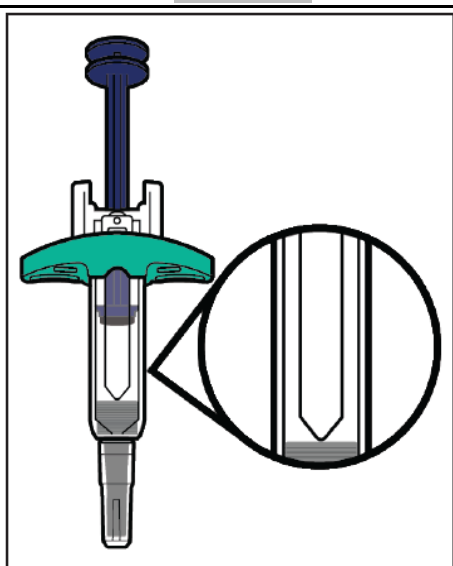
Obrázok B

2. Kontrola naplnenej injekčnej striekačky

- a. Uistite sa, že máte správny liek (Yuflyma) a dávku.
- b. Prezrite naplnenú injekčnú striekačku a ubezpečte sa, či nie je prasknutá alebo poškodená.
- c. Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplnenej injekčnej striekačky.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak:

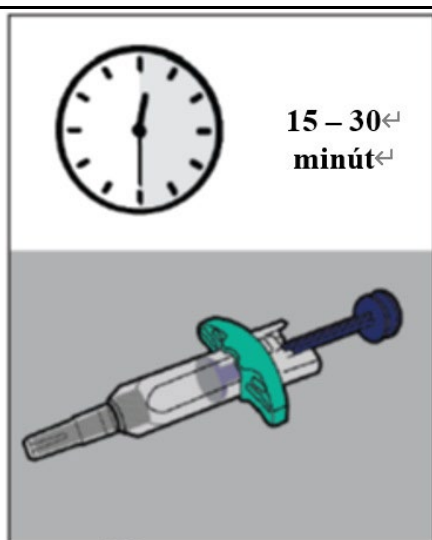
- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadla na tvrdý povrch.



Obrázok C

3. Kontrola lieku

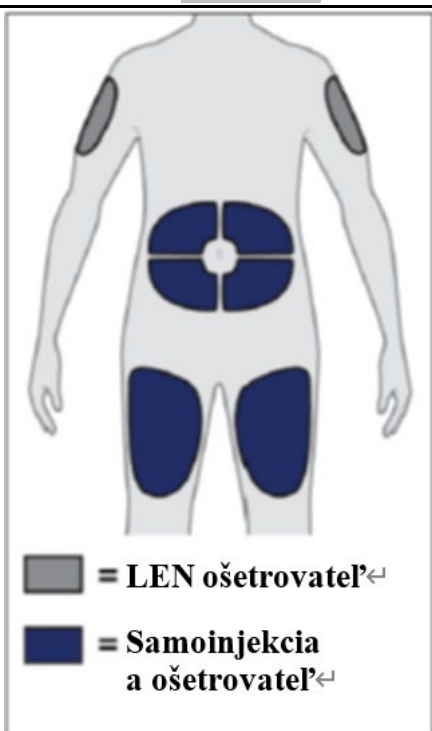
- a. Pozrite sa na liek a uistite sa, či je číry, bezfarebný až svetlohnedý a neobsahuje žiadne častice.
 - **Nepoužívajte** naplnenú striekačku v prípade, že tekutina zmení farbu (žltá alebo tmavohnedá), tekutina je zakalená alebo obsahuje čiastočky.
 - V tekutine môžete vidieť bublinky. Je to normálne.



Obrázok D

4. Počkajte 15 až 30 minút

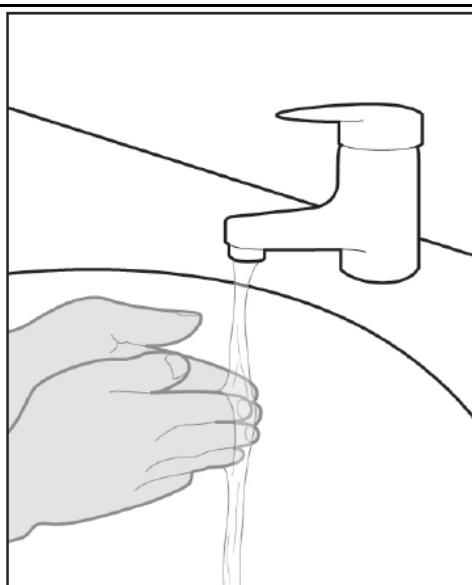
- a. Naplnenú injekčnú striekačku nechajte 15 až 30 minút odstáť pri izbovej teplote, aby sa mohla zohriať.
- Naplnenú injekčnú striekačku **nezahrievajte** pomocou zdrojov tepla, napr. horúcou vodou alebo v mikrovlnnej rúre.



Obrázok E

5. Vyberte vhodné miesto vpichu injekcie

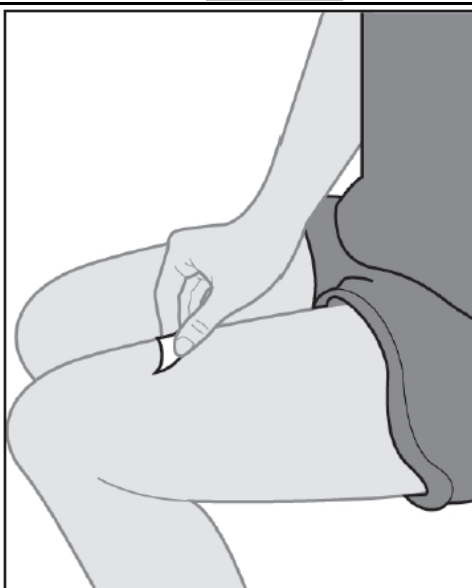
- a. Injekciu môžete podať:
 - do stehien spredu,
 - do brucha, s výnimkou oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku,
 - do vonkajšej oblasti ramena (LEN ak ste ošetrovateľ).
- Injekciu **nepodávajte** do kože v oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku ani do začervenej, tvrdej, citlivej, poškodenej, modrinovej alebo zjazvenej kože.
- Ak máte psoriázu, injekciu **nepodávajte** priamo do akýchkoľvek vystúpených, hrubých, začervenaných alebo šupinatých kožných plôch alebo lézií na koži.
- Injekciu **nepodávajte** cez odev.
- b. Miesto vpichu injekcie striedajte po každej podanej injekcii. Každé nové miesto vpichu má byť od predtým použitého miesta vpichu vzdialené aspoň 3 cm (1,2 palca).



Obrázok F

6. Umývanie rúk

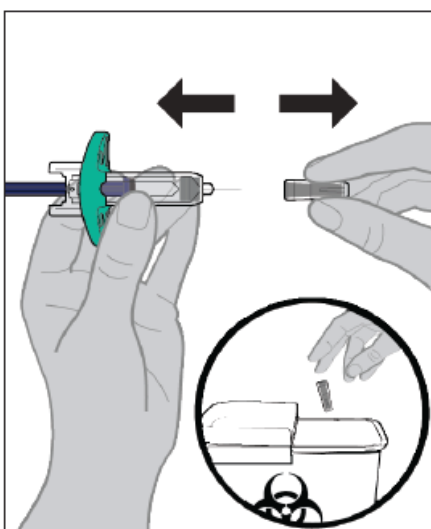
- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dobre si ich osušte.



Obrázok G

7. Očistenie miesta vpichu injekcie

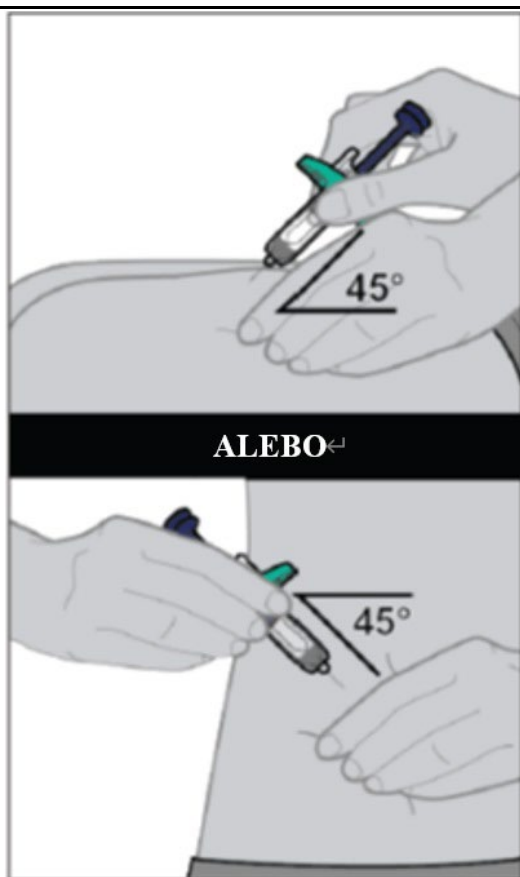
- a. Miesto vpichu injekcie očistite krúživým pohybom priloženým tampónom napusteným alkoholom.
 - b. Pred podaním injekcie nechajte kožu obschnúť.
- Pred podaním injekcie na miesto vpichu **nefúkajte** ani sa ho **nedotýkajte**.



Obrázok H

8. Odstránenie viečka

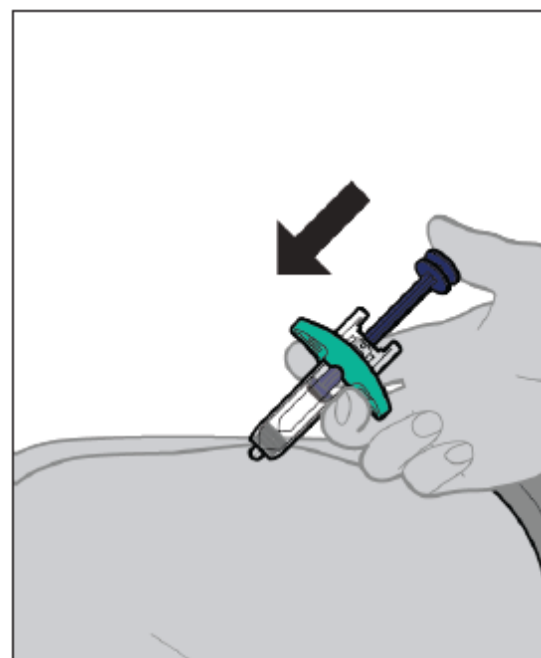
- a. Jednou rukou uchopíte naplnenú injekčnú striekačku za telo. Druhou rukou jemne snímte viečko.
- Viečko **neodstraňujte**, kým nebudete pripravení na podanie injekcie.
 - **Nedotýkajte sa ihly**. Mohli by ste si spôsobiť bodné poranenie.
 - Naplnenú injekčnú striekačku opätovne **nezatvárajte** viečkom. Viečko ihneď vyhodíte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
 - Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly



Obrázok I

9. Vpichnutie naplnenej striekačky do miesta vpichu injekcie

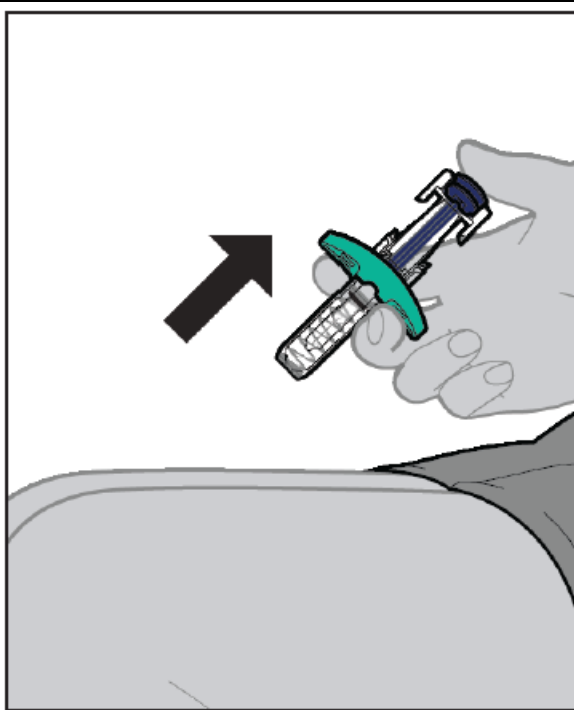
- Na mieste vpichu jednou rukou jemne zoštipnite kožu.
- Uchopte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo a úplne vpichnete ihlu do zoštipnutej kože pod uhlom 45 stupňov rýchlym vpichnutím podobným šípke.



Obrázok J

10. Podanie injekcie

- Po zavedení ihly pustite zoštipnutú kožu.
 - Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a injekčná striekačka nie je prázdna.
- Po začatí injekcie **nemeňte** polohu naplnenej injekčnej striekačky.



Obrázok K

11. Odstránenie naplnenej striekačky z miesta vpichu a ošetrovanie miesta vpichu

- a. Po vyprázdnení vopred naplnenej striekačky pomaly zdvihnite prst z piesta, kým nebude ihla úplne zakrytá ochranným krytom ihly.
- b. Miesto vpichu ošetríte jemným pritlačením vatového tampónu alebo gázy (nemasírujte) na miesto vpichu a v prípade potreby použijete adhéznú bandáž. Môže dôjsť k slabému krvácaniu.

- Naplnenú injekčnú striekačku **opätovne nepoužívajte.**
- Miesto vpichu **nemasírujte.**



Obrázok L

12. Likvidácia naplnenej injekčnej striekačky

- a. Použitú naplnenú injekčnú striekačku vyhodíte do špeciálnej nádoby na ostré predmety podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.
 - b. Alkoholom napustený tampón spolu s obalom môžete vyhodiť do komunálneho odpadu.
- Naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacientov

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere adalimumab

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

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta** s dôležitými informáciami o bezpečnosti, s ktorými sa musíte oboznámiť predtým, ako začnete používať Yuflymu, a počas liečby Yuflymou. Túto **Informačnú kartičku pre pacienta** noste vždy pri sebe počas liečby a uschovajte ju po dobu 4 mesiacov od poslednej injekcie Yuflymy.
- 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 Yuflyma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Yuflymu
3. Ako používať Yuflymu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yuflymu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Yuflyma a na čo sa používa

Yuflyma obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý má účinok na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Yuflyma je určená na liečbu nasledovných zápalových ochorení:

- Reumatoidná artritída
- Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída
- Artritída spojená s entezitídou
- Ankylozujúca spondylitída
- Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy
- Psoriatická artritída
- Ložisková psoriáza
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- Ulcerózna kolitída
- Neinfekčná uveitída

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

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 Yuflyma naviaže na TNF α , zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Yuflyma 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 Yuflymu.

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

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

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

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

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

Váš lekár rozhodne, či sa má Yuflyma 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.

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

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

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

Yuflyma 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 Yuflymu.

Psoriatická artritída

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

Yuflyma sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Yuflyma 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 Yuflymu.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže mať tiež vplyv na nechty, spôsobovať ich rozpadanie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé.

Yuflyma 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 pre nich nie sú vhodné.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané aj 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.

Yuflyma 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.

Yuflyma 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 Yuflymu.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu. Yuflyma sa používa na liečbu:

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

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

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Yuflyma 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 Yuflymu.

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Yuflyma sa používa na liečbu:

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Yuflymu

Nepoužívajte Yuflymu:

- Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné závažné 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 zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

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

Alergické reakcie

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

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Yuflymu. Ak si nie ste istí, obráťte sa na svojho lekára.
- V priebehu liečby Yuflymou môžete byť náchylnejší na infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť závažné 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 na nejakú dobu prestali Yuflymu používať.

- 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 máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Yuflymou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Yuflymou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Yuflymu.
 - Pretože sa u pacientov liečených Yuflymou vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vás pred začiatkom liečby Yuflymou vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skriningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **informačnej kartičky pre pacienta**.
 - Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.
 - Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

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

Chirurgický zákrok

- Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte svojho lekára, že používate Yuflymu. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie používania Yuflymy.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Yuflymou alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách, znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

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

Srdcové zlyhanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečení Yuflymou, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité informovať vášho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky

srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať svojho lekára. Lekár rozhodne, či máte dostať Yuflymu.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

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

Rakovina

- Pri používaní Yuflymy alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
 - U ľudí so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorých dlhodobo trápí choroba, môže byť vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
 - Ak používate Yuflymu, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich Yuflymu boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a závažných typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
 - Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Yuflymou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
 - U pacientov používajúcich Yuflymu 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 Yuflymou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Yuflyma

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

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

- anakinra,
- abatacept.

Yuflyma sa môže podávať spolu s:

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

Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Yuflymy.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Yuflyma sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na graviditu sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Yuflymu počas tehotenstva v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Yuflymu.
- Yuflyma sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Yuflymu počas tehotenstva, u vášho dieťaťa môže byť riziko vzniku infekcie vyššie.
- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Yuflymu, a to ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Yuflyma obsahuje sodík

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

3. Ako používať Yuflymu

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

Odporúčané dávky lieku Yuflyma pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Yuflymy, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Yuflymou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Yuflyma. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Yuflymou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Yuflymu 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka 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 dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	Prvá dávka 20 mg, potom 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg a viac	Prvá dávka 80 mg (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 Yuflymu 40 mg každý druhý týždeň, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom 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 dávkovanie na 20 mg každý týždeň.
---	--	---

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	V používaní Yuflymy v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	V používaní Yuflymy v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Yuflymou. Yuflymu je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Yuflyma sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Yuflyma sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Yuflyma sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Yuflymy je uvedený v časti 7 „Pokyny na použitie“.

Ak použijete viac Yuflymy, ako máte

Ak ste si náhodne podali Yuflymu častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

Ak zabudnete použiť Yuflymu

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Yuflymy 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 Yuflymu

Rozhodnutie prestať používať Yuflymu prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Yuflymu, 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 stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Yuflymy.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- silná 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 nasledujúceho

- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktorá sa nehojí
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Yuflyme.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť kostrových svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- 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 ekzém)
- lámanie nechťov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám)
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina
- rakovina lymfatického systému
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním

- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žľáz, žľázové kamene
- stuhnutie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápaly

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očnému nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, mravčenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída
- reaktivácia hepatitídy B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Yuflyme sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Yuflymu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednotlivé naplnené pero Yuflymy uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 31 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Keď pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, musíte **ho použiť do 31 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste pero prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Yuflyma obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ostatnými pomocnými látkami sú kyselina octová, trihydrát octanu sodného, glycín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako Yuflyma v naplnenom pere vyzerá a obsah balenia

Yuflyma 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,4 ml roztoku.

Yuflyma naplnené pero je jednorazový ihlový injekčný systém s automatizovanými funkciami určený na jedno použitie. Na každej strane pera je otvor, cez ktorý je možné vidieť roztok Yuflymy vnútri pera.

Yuflyma naplnené pero je dostupné v baleniach obsahujúcich 1, 2, 4 a 6 naplnených pier. Balenie s 1 naplneným perom sa dodáva s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný). V baleniach s 2, 4 a 6 naplnenými perami je ku každému peru dodaný 1 alkoholom napustený tampón.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Yuflyma sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francúzsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Nemecko

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Nemecko

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Τάλρ.: +36 1 231 0493

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

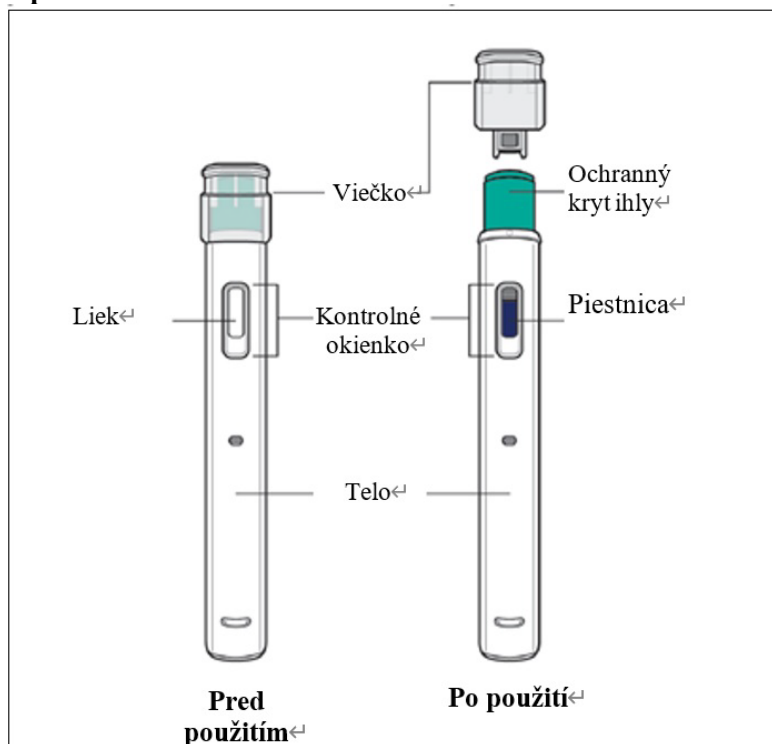
Iné zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si sami podáte injekciu Yuflymy za použitia naplneného pera. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si sami podáte injekciu.
- **Nepokúšajte sa** podávať injekciu sami dovtedy, kým si nebudete istí, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
- Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sami alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.
- Každé naplnené pero použite len na jednu injekciu.

Yuflyma naplnené pero



Obrázok A

Nepoužívajte naplnené pero, ak:

- je prasknuté alebo poškodené,
- uplynul dátum expirácie.
- spadlo na tvrdý povrch.

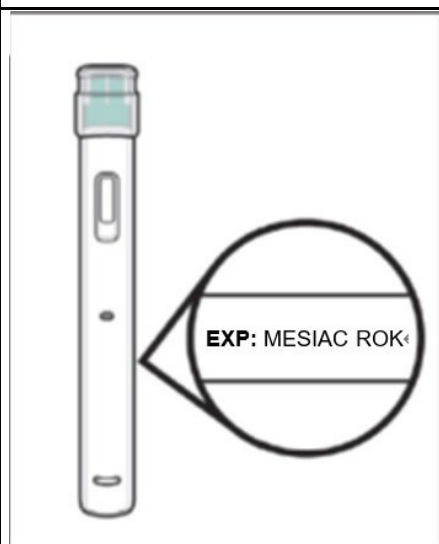
Viečko neodstraňujte, kým nebudete pripravení na podanie injekcie. Yuflymu uchovávajte mimo dosahu detí.

1. Príprava materiálu na injekciu

- a. Pripravte si čistý rovný povrch, napr. stôl alebo kuchynskú dosku, a to v dobre osvetlenom priestore.
- b. Zo škatule uloženej v chladničke vyberte 1 naplnené pero.
- c. Uistite sa, že máte nasledovný materiál:
 - naplnené pero,
 - 1 alkoholom napustený tampón

Materiál, ktorý nie je súčasťou škatule:

- Vatový tampón alebo gáza
- Adhézna bandáž
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov



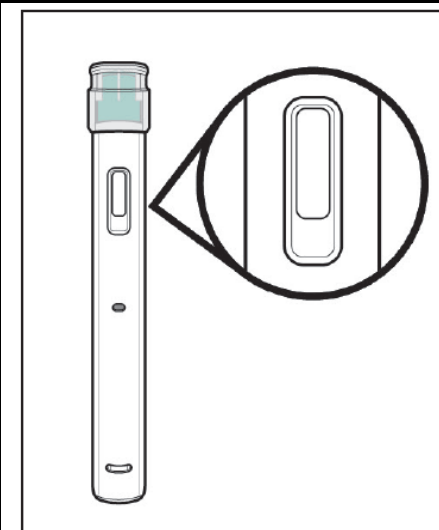
Obrázok B

2. Kontrola naplneného pera

- a. Uistite sa, že máte správny liek (Yuflyma) a dávku.
- b. Prezrite naplnené pero a ubezpečte sa, že nie je prasknuté alebo poškodené.
- c. Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplneného pera.

Nepoužívajte naplnené pero, ak:

- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadlo na tvrdý povrch.



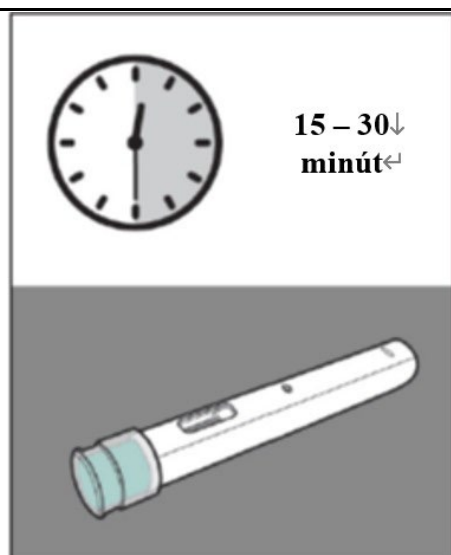
Obrázok C

3. Kontrola lieku

- a. Pozrite sa cez okienko a uistite sa, či je tekutina číra, bezfarebná až svetlohnedá a neobsahuje žiadne častice.

Nepoužívajte naplnené pero, ak má tekutina

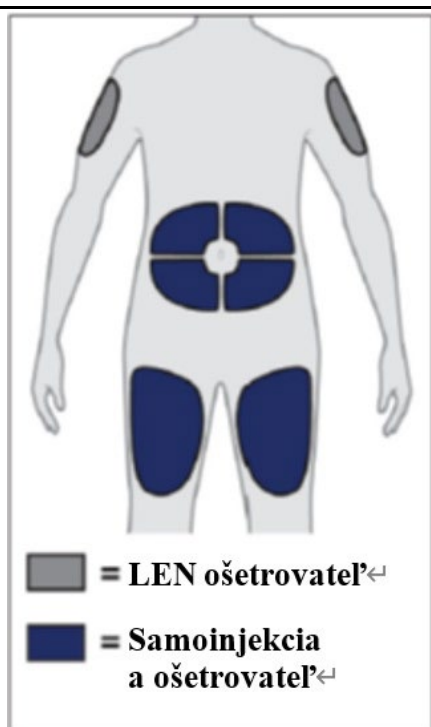
- zmenenú farbu (žltá alebo tmavohnedá), je zakalená alebo obsahuje častice.
- V tekutine môžete vidieť bublinky. Je to normálne.



Obrázok D

4. Počkajte 15 až 30 minút

- a. Naplnené pero nechajte 15 až 30 minút odstáť pri izbovej teplote, aby sa mohlo zohriať.
- Naplnené pero **nezahrievajte** pomocou zdrojov tepla, napr. horúcou vodou alebo v mikrovlnnej rúre.



Obrázok E

5. Vyberte vhodné miesto vpichu injekcie

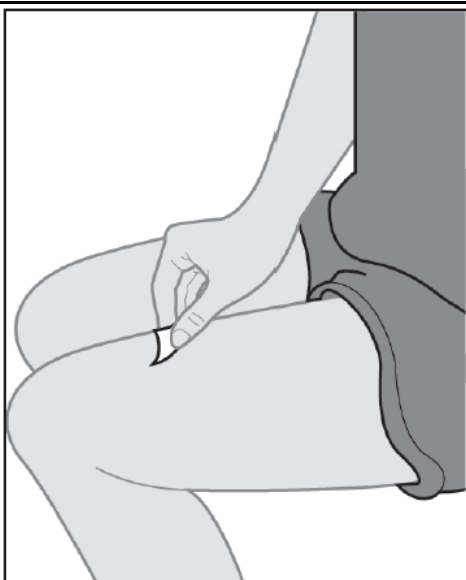
- a. Injekciu môžete podať:
 - do stehien spredu,
 - do brucha, s výnimkou oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku,
 - do vonkajšej oblasti ramena (LEN ak ste ošetrovateľ).
- Injekciu **nepodávajúte** do kože v oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku ani do začervenej, tvrdej, citlivej, poškodenej, modrinovej alebo zjazvenej kože.
- Ak máte psoriázu, injekciu nepodávajúte priamo do akýchkoľvek vystúpených, hrubých, začervenaných alebo šupinatých kožných plôch alebo lézií na koži.
- Injekciu **nepodávajúte** cez odev.
- b. Miesto vpichu injekcie striedajte po každej podanej injekcii. Každé nové miesto vpichu má byť od predtým použitého miesta vpichu vzdialené aspoň 3 cm (1,2 palca).



Obrázok F

6. Umývanie rúk

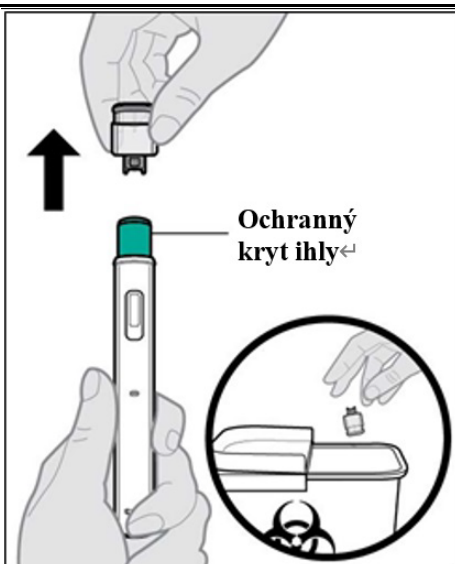
- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dobre si ich osušte.



Obrázok G

7. Očistenie miesta vpichu injekcie

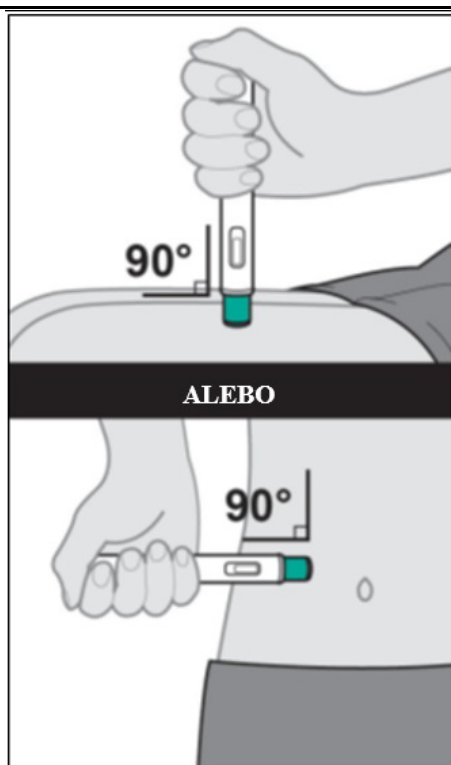
- a. Miesto injekcie očistite krúživým pohybom priloženým tampónom napusteným alkoholom.
 - b. Pred podaním injekcie nechajte kožu obschnúť.
- Pred podaním injekcie na miesto vpichu **nefúkajte** ani sa ho **nedotýkajte**.



Obrázok H

8. Odstránenie viečka

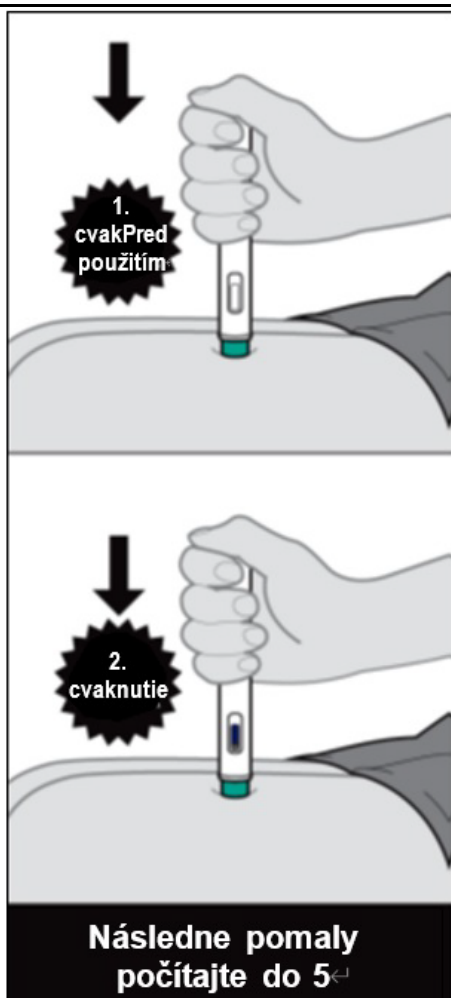
- a. Jednou rukou uchopíte naplnené pero za telo vstrekovača s nasadeným viečkom. Druhou rukou jemne snímte viečko.
- Viečko **neodstraňujte**, kým nebudete pripravení na podanie injekcie.
 - **Nedotýkajte** sa ihly ani ochranného krytu ihly. Mohli by ste si spôsobiť bodné poranenie.
 - Naplnené pero viečkom opätovne **nezatvárajte**. Viečko ihneď vyhoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
 - Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly



Obrázok I

9. Zavedenie naplneného pera do miesta vpichu injekcie

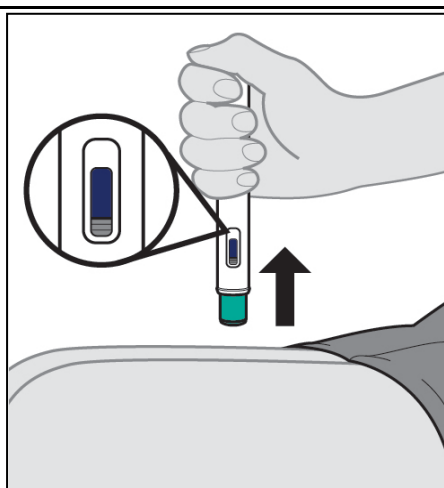
- a. Držte naplnené pero tak, aby ste videli okienko.
- b. Bez zoštipnutia alebo natáhovania kože priložte naplnené pero na miesto vpichu pod uhlom 90 stupňov.



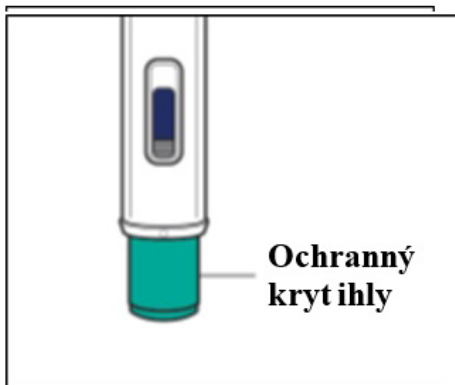
Obrázok J

10. Podanie injekcie

- a. Naplnené pero **dobre pritlačte** na kožu. Začiatok injekcie signalizuje prvé hlasité cvaknutie a modrá piestnica začne zaplňať okienko.
 - b. Naďalej držte naplnené pero pevne pritlačené na kožu a počkajte na druhé hlasité cvaknutie.
 - c. Keď budete počuť druhé hlasité cvaknutie, naďalej držte naplnené pero dobre pritlačené na kožu a pomaly počítajte do 5, aby ste sa uistili, že ste si podali celú dávku.
- Po začatí injekcie **nemeňte** polohu naplneného pera.



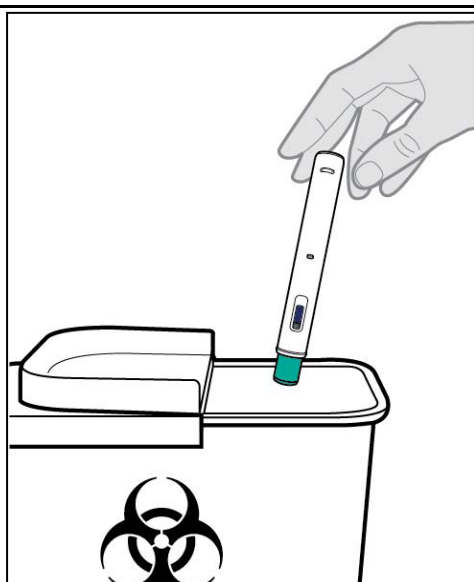
Obrázok K



Obrázok L

11. Odstránenie naplneného pera z miesta vpichu a ošetrovanie miesta vpichu

- a. Pozrite sa na naplnené pero a uistite sa, že modrá piestnica so sivou vrchnou časťou úplne vyplní okienko.
- b. Odstráňte naplnené pero z kože.
 - Po odstránení naplneného pera z miesta vpichu sa ihla automaticky zakryje. Naplnené pero opätovne **nezatvárajte**.
 - Ak sa okienko úplne nezmenilo namodro alebo sa liek stále podáva, znamená to, že ste si nepodali plnú dávku. Ihneď zavolajte svojmu poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti.
- c. Miesto vpichu injekcie ošetríte jemným pritlačením vatového tampónu alebo gázy (nemasírujte) na miesto vpichu a v prípade potreby použijete adhéznú bandáž. Môže dôjsť k slabému krvácaniu.
 - Naplnené pero opätovne **nepoužívajte**.
 - Miesto vpichu **nemasírujte**.



Obrázok M

12. Likvidácia naplneného pera

- a. Použité naplnené pero vyhodíte do špeciálnej nádoby na ostré predmety podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.
- b. Alkoholom napustený tampón spolu s obalom môžete vyhodiť do komunálneho odpadu.
 - Naplnené injekčné pero a špeciálnu nádobu na ostré predmety vždy uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacientov

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta** s dôležitými informáciami o bezpečnosti, s ktorými sa musíte oboznámiť predtým, ako začnete používať Yuflymu, a počas liečby Yuflymou. Túto **Informačnú kartičku pre pacienta** noste vždy pri sebe počas liečby a uschovajte ju po dobu 4 mesiacov od poslednej injekcie Yuflymy.
- 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 Yuflyma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Yuflymu
3. Ako používať Yuflymu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yuflymu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Yuflyma a na čo sa používa

Yuflyma obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý má účinok na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Yuflyma je určená na liečbu nasledovných zápalových ochorení:

- Reumatoidná artritída
- Ložisková psoriáza
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- Ulcerózna kolitída
- Neinfekčná uveitída

Aktívna zložka Yuflymy, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

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 Yuflyma naviaže na TNF α , zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Yuflyma 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 Yuflymu.

Yuflymu je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Yuflyma môže spomaliť poškodenie kĺbov spôsobené zápalovým ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať.

Váš lekár rozhodne, či sa má Yuflyma podávať s metotrexátom alebo samostatne.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže mať tiež vplyv na nechty, spôsobovať ich rozpadanie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé.

Yuflyma sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané aj 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.

Yuflyma 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.

Yuflyma 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 Yuflymu.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu. Yuflyma sa používa na liečbu:

- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých, a
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Yuflymu.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Yuflyma 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 Yuflymu.

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Yuflyma sa používa na liečbu:

- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
- detí s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

Tento zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Yuflyma pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Yuflymu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Yuflymu

Nepoužívajte Yuflymu:

- Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné závažné 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 zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Yuflymu.

Alergické reakcie

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Yuflymy a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Yuflymu. Ak si nie ste istí, obráťte sa na svojho lekára.
- V priebehu liečby Yuflymou môžete byť náchylnejší na infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť závažné 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 na nejakú dobu prestali Yuflymu používať.
- 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 máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Yuflymou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Yuflymou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Yuflymu.
 - Pretože sa u pacientov liečených Yuflymou vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vás pred začiatkom liečby Yuflymou vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skriningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **informačnej kartičky pre pacienta**
 - Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.
 - Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV.
 - Váš lekár by vás mal vyšetriť na HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Yuflyma spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
 - V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte svojho lekára, že používate Yuflymu. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie používania Yuflymy.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Yuflymou alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách, znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Yuflymy.
 - Overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu.
 - Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Yuflymou.
 - Ak ste boli počas tehotenstva liečení Yuflymou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Yuflymy,

ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Yuflymu, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečení Yuflymou, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité informovať vášho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať svojho lekára. Lekár rozhodne, či máte dostať Yuflymu.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny, veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledí, informujte ihneď lekára.

Rakovina

- Pri používaní Yuflymy alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
 - U ľudí so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorých dlhodobo trápí choroba, môže byť vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
 - Ak používate Yuflymu, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich Yuflymu boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a závažných typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
 - Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Yuflymou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
 - U pacientov používajúcich Yuflymu 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 (CHOP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm. Ak máte CHOP 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 Yuflymou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je to možné, deti majú mať aktualizované pred použitím Yuflymy všetky očkovania.

Iné lieky a Yuflyma

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie by ste nemali používať Yuflymu s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:

- anakinra,
- abatacept.

Yuflyma sa môže podávať spolu s:

- s metotrexátom,
- s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi obsahujúcimi zlato)
- so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Yuflymy.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Yuflyma sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na graviditu sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Yuflymu počas tehotenstva v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Yuflymu.
- Yuflyma sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Yuflymu počas tehotenstva, u vášho dieťaťa môže byť riziko vzniku infekcie vyššie.
- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Yuflymu, a to ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Yuflyma môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Yuflymy sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

Yuflyma obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Yuflymu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Yuflymu pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Yuflymy, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Yuflymou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Yuflyma. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Yuflymou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Yuflymu 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg a viac	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom o týždeň nasleduje 40 mg podávaných každý druhý týždeň.	Ak máte nedostatočnú odpoveď na Yuflymu 40 mg každý druhý týždeň, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom o dva týždne nasleduje 40 mg. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo ako jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom o dva týždne nasleduje 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo ako jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom o dva týždne nasleduje 80 mg (jedna 80 mg injekcia) Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	V používaní Yuflymy v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti a dospelávajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	V používaní Yuflymy v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň), potom nasleduje 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 Yuflymou. Yuflymu je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospelávajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Yuflyma sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospelávajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Yuflyma sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Yuflyma sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Yuflymy je uvedený v časti 7 „Pokyny na použitie“.

Ak použijete viac Yuflymy, ako máte

Ak ste si náhodne podali Yuflymu častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

Ak zabudnete použiť Yuflymu

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Yuflymy 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 Yuflymu

Rozhodnutie prestať používať Yuflymu prekonzultujte so svojím lekárom. Ak prestanete používať Yuflymu, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Yuflymy.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- silná 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 nasledujúceho

- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktorá sa nehojí
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Yuflyme.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť kostrových svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva

- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- 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 ekzém)
- lámanie nechťov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám)
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina
- rakovina lymfatického systému
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)

- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žľazy, žľazové 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
- zápal

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, mravčenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída
- reaktivácia hepatitídy B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene

- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Yuflyme sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo 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 Yuflymu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/škatuľke po skratke EXP.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku s **ochranným krytom ihly** uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Yuflymy s **ochranným krytom ihly** uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 31 dní – určite ju

chráňte pred svetlom. Keď striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, musíte **ju použiť do 31 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Yuflyma obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ostatnými pomocnými látkami sú kyselina octová, trihydrát octanu sodného, glycín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako Yuflyma naplnená injekčná striekačka s ochranným krytom ihly vyzerá a obsah balenia

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s ochranným krytom ihly sa dodáva ako sterilný roztok 80 mg adalimumabu rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Yuflyma naplnená injekčná striekačka je sklenená striekačka obsahujúca roztok adalimumabu. Balenie s 1 naplnenou injekčnou striekačkou sa dodáva s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný).

Yuflyma naplnená injekčná striekačka s ochranným krytom ihly je sklenená striekačka obsahujúca roztok adalimumabu. Balenie s 1 naplnenou injekčnou striekačkou s ochranným krytom ihly sa dodáva s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný).

Yuflyma sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francúzsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Nemecko

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Nemecko

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

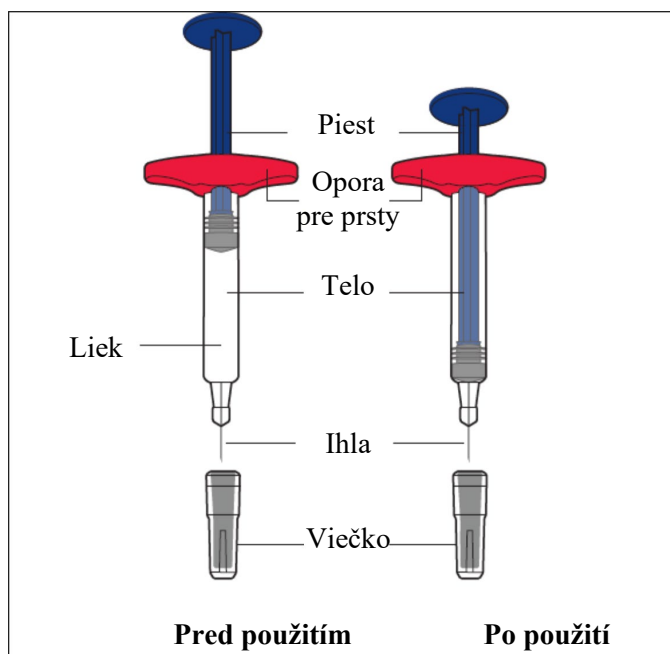
Iné zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si sami podáte injekciu Yuflymy za použitia naplnenej injekčnej striekačky. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si sami podáte injekciu.
- **Nepokúšajte sa** podávať injekciu sami dovtedy, kým si nebudete istí, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
- Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sami alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.
- Každú naplnenú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu.

Yuflyma naplnená injekčná striekačka



Obrázok A

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak:

- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadla na tvrdý povrch.

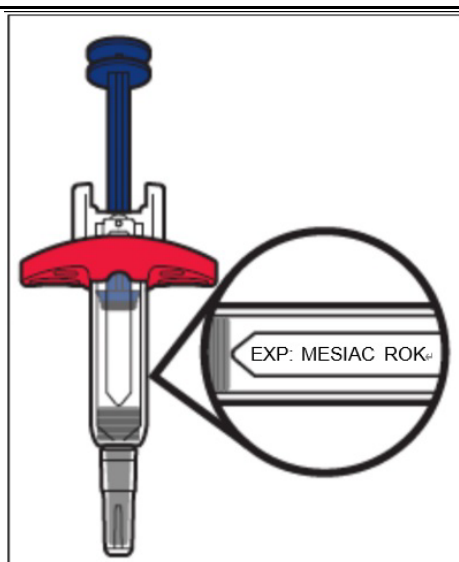
Kryt ihly odstráňte bezprostredne pred použitím. Yuflymu uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

1. Príprava materiálu na injekciu

- a. Pripravte si čistý rovný povrch, napr. stôl alebo kuchynskú dosku, a to v dobre osvetlenom priestore.
- b. Zo škatule uloženej v chladničke vyberte 1 naplnenú injekčnú striekačku.
 - Pri jej vyberaní zo škatule uchopte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo. Nedotýkajte sa piesta.
- c. Uistite sa, že máte nasledovný materiál:
 - Naplnená injekčná striekačka
 - Alkoholom napustený tampón

Materiál, ktorý nie je súčasťou škatule:

 - Vatový tampón alebo gáza
 - Adhézna bandáž
 - Nádobka na likvidáciu ostrých predmetov



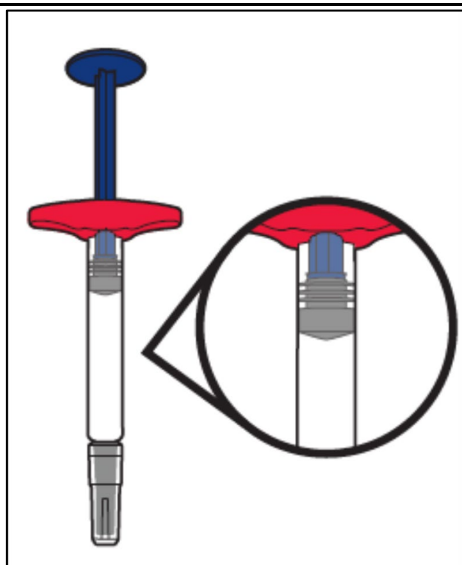
Obrázok B

2. Kontrola naplnenej injekčnej striekačky

- a. Uistite sa, že máte správny liek (Yuflyma) a dávku.
- b. Prezrite naplnenú injekčnú striekačku a ubezpečte sa, či nie je prasknutá alebo poškodená.
- c. Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplnenej injekčnej striekačky.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak:

- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadla na tvrdý povrch.



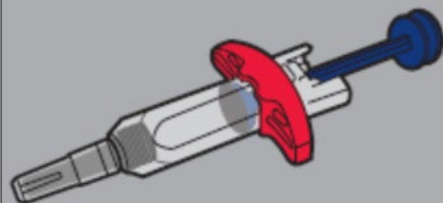
Obrázok C

3. Kontrola lieku

- a. Pozrite sa na liek a uistite sa, či je číry, bezfarebný až svetlohnedý a neobsahuje žiadne častice.
- **Nepoužívajte** naplnenú striekačku v prípade, že tekutina zmení farbu (žltá alebo tmavohnedá), tekutina je zakalená alebo obsahuje čiastočky.
- V tekutine môžete vidieť bublinky. Je to normálne.



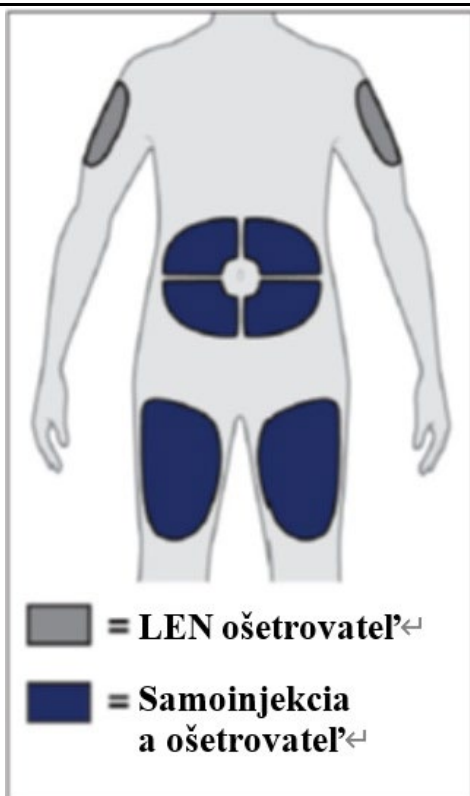
15 – 30
minút



Obrázok D

4. Počkajte 15 až 30 minút

- a. Naplnenú injekčnú striekačku nechajte 15 až 30 minút odstáť pri izbovej teplote, aby sa mohla zohriať.
- Naplnenú injekčnú striekačku **nezahrievajte** pomocou zdrojov tepla, napr. horúcou vodou alebo v mikrovlnnej rúre.



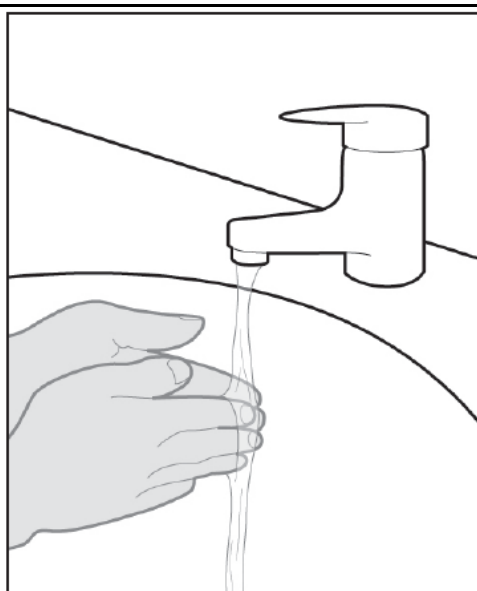
 = LEN ošetrovateľ

 = Samoinjekcia
a ošetrovateľ

Obrázok E

5. Vyberte vhodné miesto vpichu injekcie

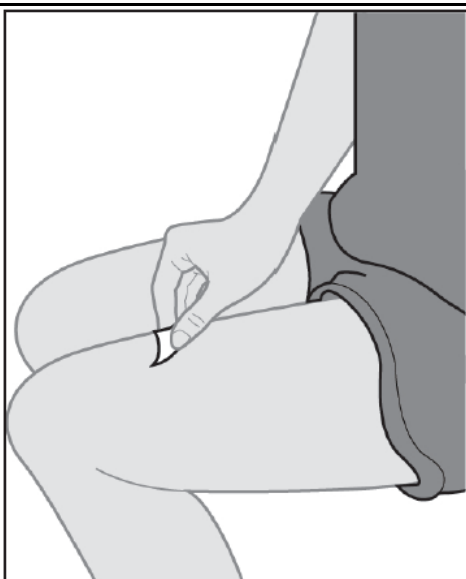
- a. Injekciu môžete podať:
 - do stehien spredu,
 - do brucha, s výnimkou oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku,
 - do vonkajšej oblasti ramena (LEN ak ste ošetrovateľ).
- Injekciu **nepodávajte** do kože v oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku ani do začervenej, tvrdej, citlivej, poškodenej, modrinovej alebo zjazvenej kože.
- Ak máte psoriázu, injekciu **nepodávajte** priamo do akýchkoľvek vystúpených, hrubých, začervenaných alebo šupinatých kožných plôch alebo lézií na koži.
- Injekciu **nepodávajte** cez odev.
- b. Miesto vpichu injekcie striedajte po každej podanej injekcii. Každé nové miesto vpichu má byť od predtým použitého miesta vpichu vzdialené aspoň 3 cm (1,2 palca).



Obrázok F

6. Umývanie rúk

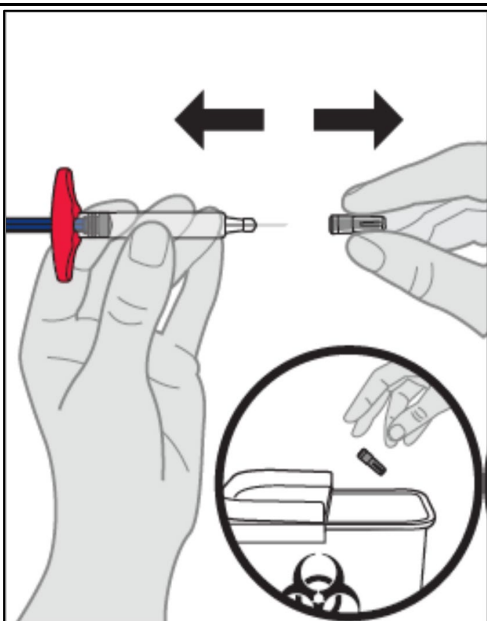
- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dobre si ich osušte.



Obrázok G

7. Očistenie miesta vpichu injekcie

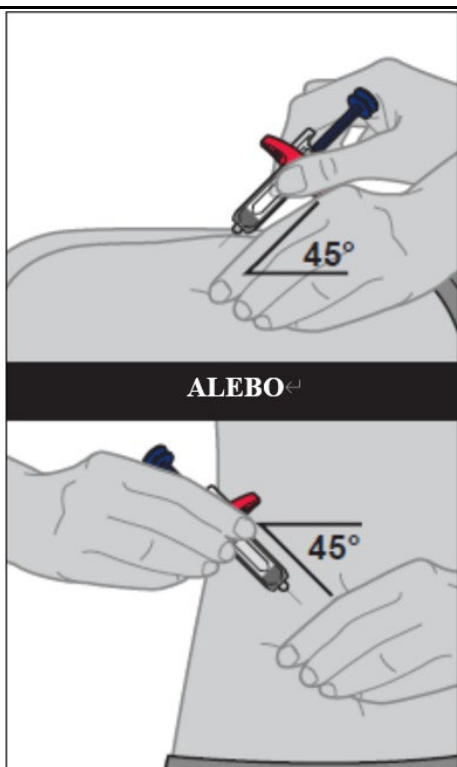
- a. Miesto vpichu injekcie očistite krúživým pohybom priloženým tampónom napusteným alkoholom.
 - b. Pred podaním injekcie nechajte kožu obschnúť.
- Pred podaním injekcie na miesto vpichu **nefúkajte** ani sa ho **nedotýkajte**.



Obrázok H

8. Odstránenie viečka

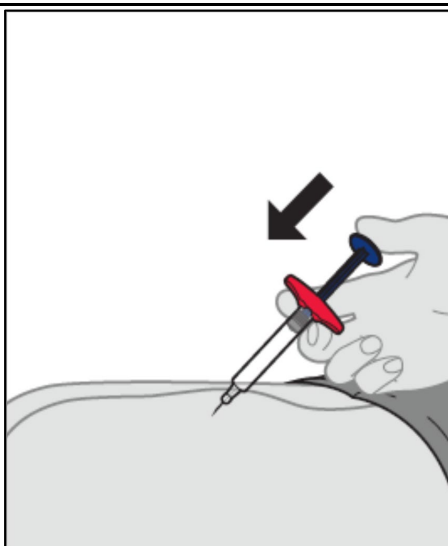
- a. Jednou rukou uchopíte naplnenú injekčnú striekačku za telo. Druhou rukou jemne snímte viečko.
- Viečko **neodstraňujte**, kým nebudete pripravení na podanie injekcie.
 - **Nedotýkajte sa ihly**. Mohli by ste si spôsobiť bodné poranenie.
 - Naplnenú injekčnú striekačku opätovne **nezatvárajte** viečkom. Viečko ihneď vyhodte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
 - Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly



Obrázok I

9. Vpichnutie naplnenej striekačky do miesta vpichu injekcie

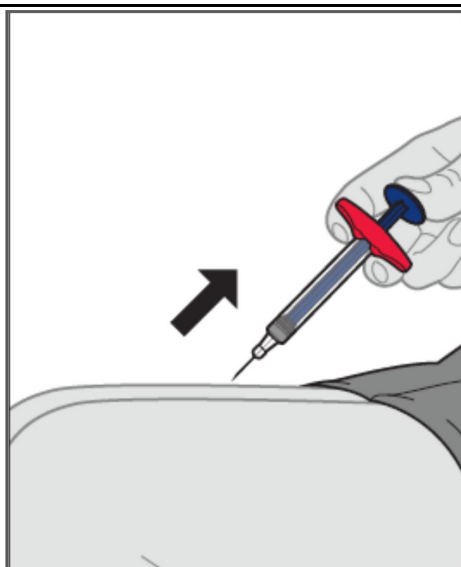
- a. Na mieste vpichu jednou rukou jemne zoštipnite kožu.
- b. Uchopte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo a úplne vpichnete ihlu do zoštipnutej kože pod uhlom 45 stupňov rýchlym vpichnutím podobným šípke.



Obrázok J

10. Podanie injekcie

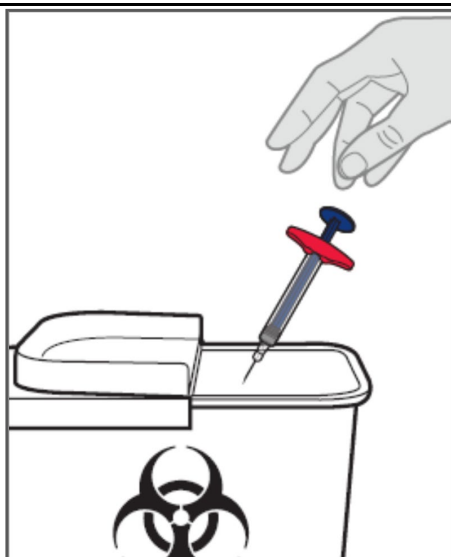
- a. Po zavedení ihly pustite zoštipnutú kožu.
 - b. Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a injekčná striekačka nie je prázdna.
- Po začatí injekcie **nemeňte** polohu naplnenej injekčnej striekačky.



Obrázok K

11. Odstránenie naplnenej striekačky z miesta vpichu a ošetrovanie miesta vpichu

- a. Po vyprázdnení naplnenej injekčnej striekačky vytiahnite naplnenú injekčnú striekačku z kože pod rovnakým uhlom, akým ste ju vpichli.
 - b. Miesto vpichu ošetríte jemným pritlačením vatového tampónu alebo gázy (nemasírujte) na miesto vpichu a v prípade potreby použijete adhéznú bandáž. Môže dôjsť k slabému krvácaniu.
- Naplnenú injekčnú striekačku **opätovne nepoužívajte**.
 - **Nedotýkajte sa ihly** ani ju opätovne **nezatvárajte**.
 - Miesto vpichu **nemasírujte**.

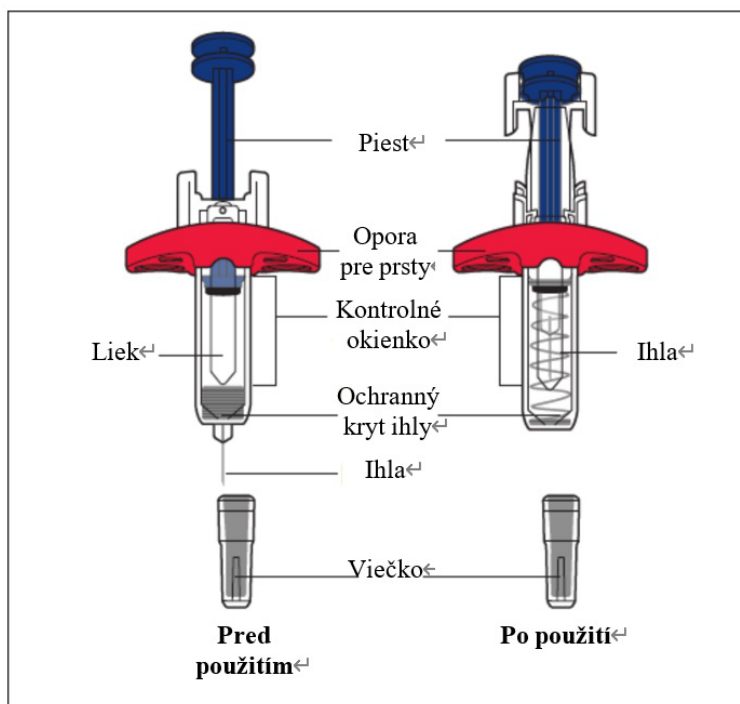


Obrázok L

12. Likvidácia naplnenej injekčnej striekačky

- Naplnenú injekčnú striekačku opätovne **nezatvárajte** viečkom.
- a. Použitú naplnenú injekčnú striekačku vyhodíte do špeciálnej nádoby na ostré predmety podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.
 - b. Alkoholom napustený tampón spolu s obalom môžete vyhodiť do komunálneho odpadu.
- Naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Naplnená injekčná striekačka s liekom Yuflyma a ochranným krytom ihly



Obrázok A

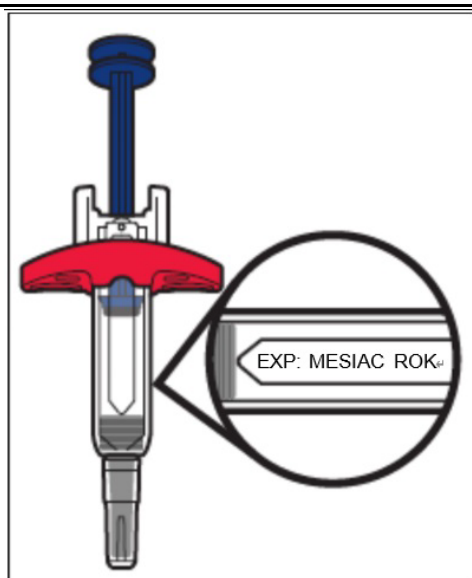
Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak:

- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadla na tvrdý povrch.

Kryt ihly odstráňte bezprostredne pred použitím. Yuflymu uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

1. Príprava materiálu na injekciu

- a. Pripravte si čistý rovný povrch, napr. stôl alebo kuchynskú dosku, a to v dobre osvetlenom priestore.
- b. Zo škatule uloženej v chladničke vyberte 1 naplnenú injekčnú striekačku.
 - Pri jej vyberaní zo škatule uchopte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo. Nedotýkajte sa piesta.
- c. Uistite sa, že máte nasledovný materiál:
 - Naplnená injekčná striekačka
 - Alkoholom napustený tampón**Materiál, ktorý nie je súčasťou škatule:**
 - Vatový tampón alebo gáza
 - Adhézna bandáž
 - Nádobka na likvidáciu ostrých predmetov



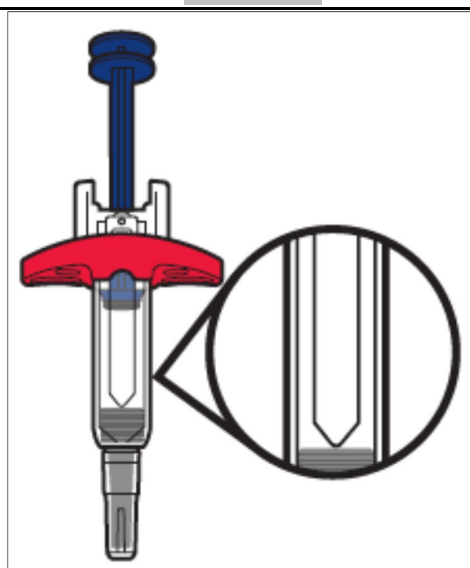
Obrázok B

2. Kontrola naplnenej injekčnej striekačky

- a. Uistite sa, že máte správny liek (Yuflyma) a dávku.
- b. Prezrite naplnenú injekčnú striekačku a ubezpečte sa, či nie je prasknutá alebo poškodená.
- c. Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplnenej injekčnej striekačky.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak:

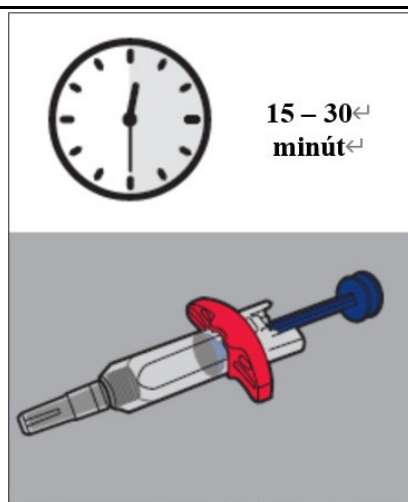
- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadla na tvrdý povrch.



Obrázok C

3. Kontrola lieku

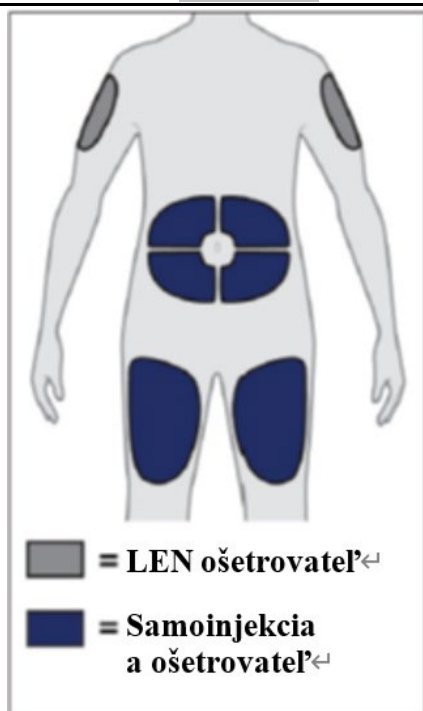
- a. Pozrite sa na liek a uistite sa, či je číry, bezfarebný až svetlohnedý a neobsahuje žiadne častice.
- **Nepoužívajte** naplnenú striekačku v prípade, že tekutina zmení farbu (žltá alebo tmavohnedá), tekutina je zakalená alebo obsahuje čiastočky.
- V tekutine môžete vidieť bublinky. Je to normálne.



Obrázok D

4. Počkajte 15 až 30 minút

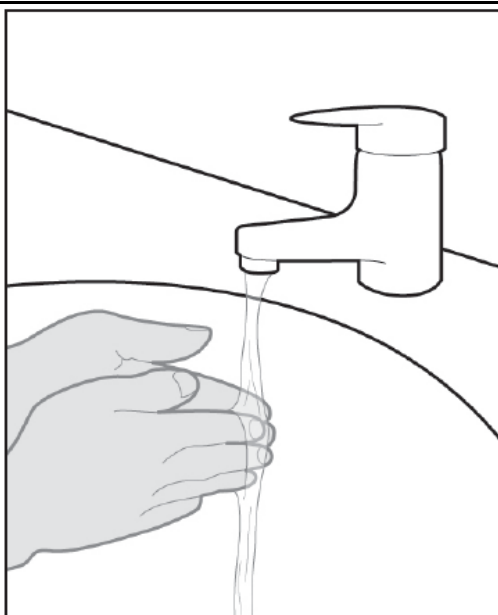
- a. Naplnenú injekčnú striekačku nechajte 15 až 30 minút odstáť pri izbovej teplote, aby sa mohla zohriať.
- Naplnenú injekčnú striekačku **nezahrievajte** pomocou zdrojov tepla, napr. horúcou vodou alebo v mikrovlnnej rúre.



Obrázok E

5. Vyberte vhodné miesto vpichu injekcie

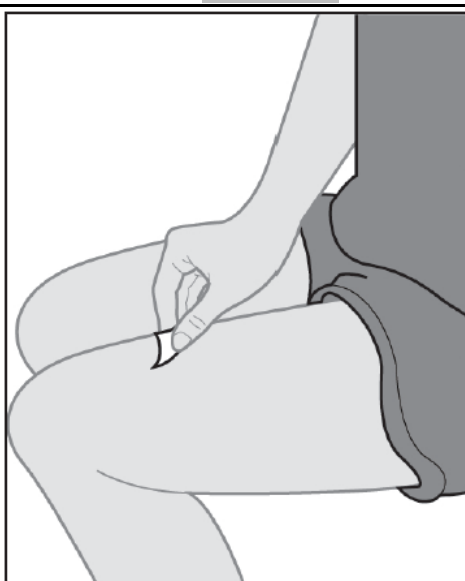
- a. Injekciu môžete podať:
 - do stehien spredu,
 - do brucha, s výnimkou oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku,
 - do vonkajšej oblasti ramena (LEN ak ste ošetrovateľ).
- Injekciu **nepodávajte** do kože v oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku ani do začervenej, tvrdej, citlivej, poškodenej, modrinovej alebo zjazvenej kože.
- Ak máte psoriázu, injekciu **nepodávajte** priamo do akýchkoľvek vystúpených, hrubých, začervenaných alebo šupinatých kožných plôch alebo lézií na koži.
- Injekciu **nepodávajte** cez odev.
- b. Miesto vpichu injekcie striedajte po každej podanej injekcii. Každé nové miesto vpichu má byť od predtým použitého miesta vpichu vzdialené aspoň 3 cm (1,2 palca).



Obrázok F

6. Umývanie rúk

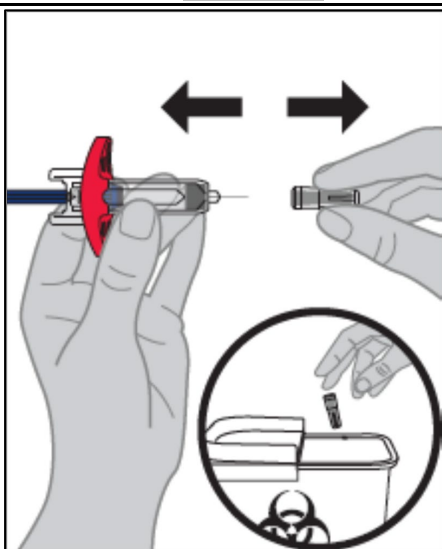
- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dobre si ich osušte.



Obrázok G

7. Očistenie miesta vpichu injekcie

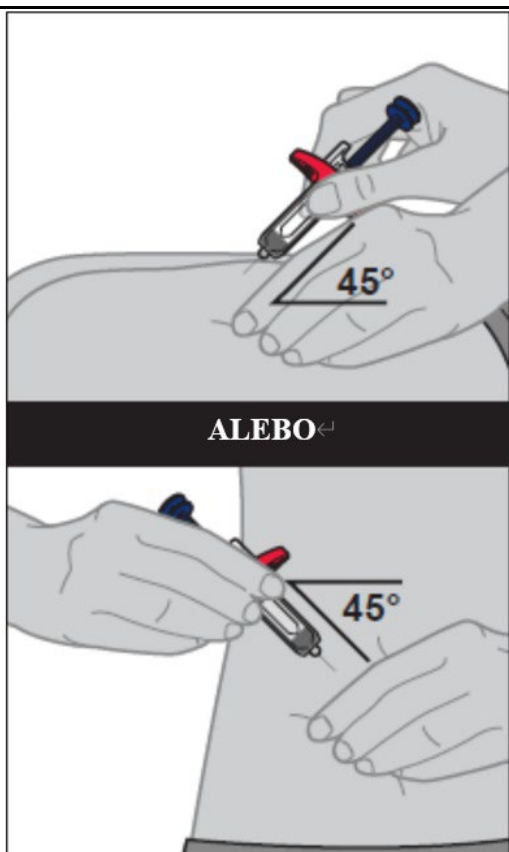
- a. Miesto vpichu injekcie očistite krúživým pohybom priloženým tampónom napusteným alkoholom.
 - b. Pred podaním injekcie nechajte kožu obschnúť.
- Pred podaním injekcie na miesto vpichu **nefúkajte** ani sa ho **nedotýkajte**.



Obrázok H

8. Odstránenie viečka

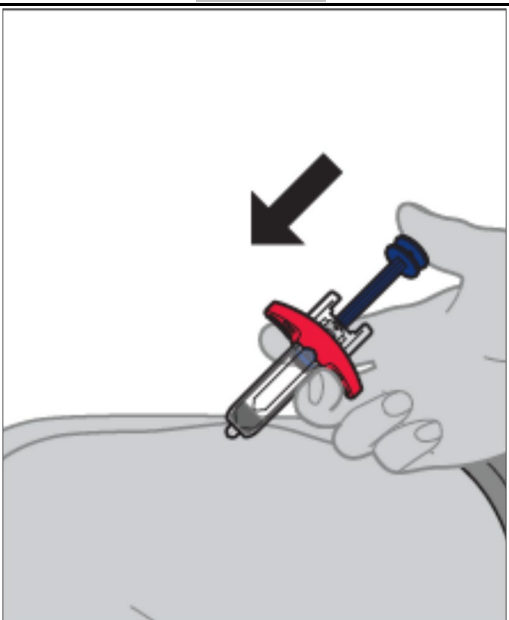
- a. Jednou rukou uchopíte naplnenú injekčnú striekačku za telo. Druhou rukou jemne snímte viečko.
- Viečko **neodstraňujte**, kým nebudete pripravení na podanie injekcie.
 - **Nedotýkajte sa** ihly. Mohli by ste si spôsobiť bodné poranenie.
 - Naplnenú injekčnú striekačku opätovne **nezatvárajte** viečkom. Viečko ihneď vyhoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
 - Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly



Obrázok I

9. Vpichnutie naplnenej striekačky do miesta vpichu injekcie

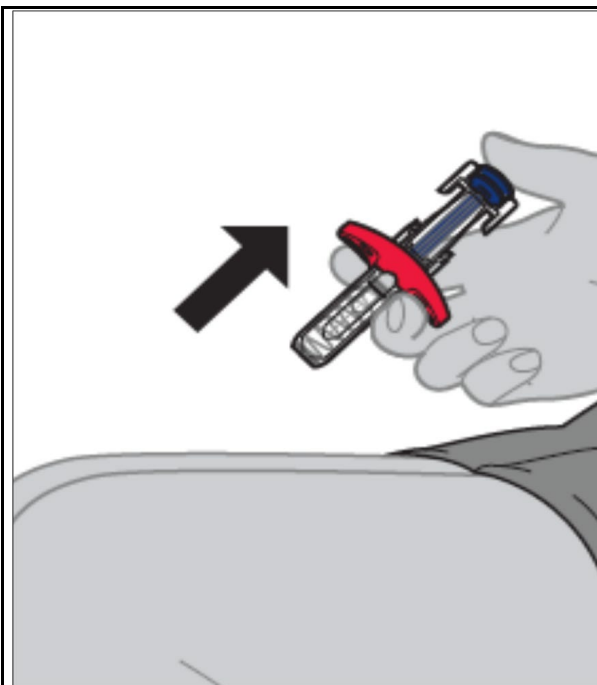
- Na mieste vpichu jednou rukou jemne zoštipnite kožu.
- Uchopte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo a úplne vpichnete ihlu do zoštipnutej kože pod uhlom 45 stupňov rýchlym vpichnutím podobným šípke.



Obrázok J

10. Podanie injekcie

- Po zavedení ihly pustite zoštipnutú kožu.
 - Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a injekčná striekačka nie je prázdna.
- Po začatí injekcie **nemeňte** polohu naplnenej injekčnej striekačky.



Obrázok K

11. Odstránenie naplnenej striekačky z miesta vpichu a ošetrovanie miesta vpichu

- a. Po vyprázdnení vopred naplnenej striekačky pomaly zdvihnite prst z piesta, kým nebude ihla úplne zakrytá ochranným krytom ihly.
- b. Miesto vpichu ošetríte jemným pritlačením vatového tampónu alebo gázy (nemasírujte) na miesto vpichu a v prípade potreby použijete adhéznú bandáž. Môže dôjsť k slabému krvácaniu.

- Naplnenú injekčnú striekačku **opätovne nepoužívajte**.
- Miesto vpichu **nemasírujte**.



Obrázok L

12. Likvidácia naplnenej injekčnej striekačky

- a. Použitú naplnenú injekčnú striekačku vyhodíte do špeciálnej nádoby na ostré predmety podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.
 - b. Alkoholom napustený tampón spolu s obalom môžete vyhodiť do komunálneho odpadu.
- Naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacientov

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta** s dôležitými informáciami o bezpečnosti, s ktorými sa musíte oboznámiť predtým, ako začnete používať Yuflymu, a počas liečby Yuflymou. Túto **Informačnú kartičku pre pacienta** noste vždy pri sebe počas liečby a uschovajte ju po dobu 4 mesiacov od poslednej injekcie Yuflymy.
- 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 Yuflyma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Yuflymu
3. Ako používať Yuflymu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yuflymu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Yuflyma a na čo sa používa

Yuflyma obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý má účinok na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Yuflyma je určená na liečbu nasledovných zápalových ochorení:

- Reumatoidná artritída
- Ložisková psoriáza
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- Ulcerózna kolitída
- Neinfekčná uveitída

Aktívna zložka Yuflymy, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

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 Yuflyma naviaže na TNF α , zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Yuflyma 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 Yuflymu.

Yuflymu je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Yuflyma môže spomaliť poškodenie kĺbov spôsobené zápalovým ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať.

Váš lekár rozhodne, či sa má Yuflyma podávať s metotrexátom alebo samostatne.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže mať tiež vplyv na nechty, spôsobovať ich rozpadanie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé.

Yuflyma sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané aj 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.

Yuflyma 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.

Yuflyma 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 Yuflymu.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu. Yuflyma sa používa na liečbu:

- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých, a
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Yuflymu.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Yuflyma 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 Yuflymu.

Neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Yuflyma sa používa na liečbu:

- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka,
- detí s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

Tento zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Yuflyma pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Yuflymu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Yuflymu

Nepoužívajte Yuflymu:

- Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné závažné 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 zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Yuflymu.

Alergické reakcie

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Yuflymy a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Yuflymu. Ak si nie ste istí, obráťte sa na svojho lekára.
- V priebehu liečby Yuflymou môžete byť náchylnejší na infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť závažné 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 na nejakú dobu prestali Yuflymu používať.

- 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 máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Yuflymou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Yuflymou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Yuflymu.
 - Pretože sa u pacientov liečených Yuflymou vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vás pred začiatkom liečby Yuflymou vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skriningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **informačnej kartičky pre pacienta**.
 - Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu tuberkulózy.
 - Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV.
 - Váš lekár by vás mal vyšetriť na HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Yuflyma spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
 - V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický zákrok

- Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte svojho lekára, že používate Yuflymu. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie používania Yuflymy.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Yuflymou alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách, znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Yuflymy.
 - Overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu.
 - Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Yuflymou.
 - Ak ste boli počas tehotenstva liečení Yuflymou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Yuflymy,

ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Yuflymu, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečení Yuflymou, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité informovať vášho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať svojho lekára. Lekár rozhodne, či máte dostať Yuflymu.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny, veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledí, informujte ihneď lekára.

Rakovina

- Pri používaní Yuflymy alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.

U ľudí so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorých dlhodobo trápí choroba, môže byť vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).

- Ak používate Yuflymu, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich Yuflymu boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a závažných typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Yuflymou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
- U pacientov používajúcich Yuflymu 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 (CHOP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm. Ak máte CHOP 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 Yuflymou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je to možné, deti majú mať aktualizované pred použitím Yuflymy všetky očkovania.

Iné lieky a Yuflyma

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie by ste nemali používať Yuflymu s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:

- anakinra,
- abatacept.

Yuflyma sa môže podávať spolu s:

- s metotrexátom,
- s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi obsahujúcimi zlato),
- so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Yuflymy.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Yuflyma sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na graviditu sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Yuflymu počas tehotenstva v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Yuflymu.
- Yuflyma sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Yuflymu počas tehotenstva, u vášho dieťaťa môže byť riziko vzniku infekcie vyššie.
- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Yuflymu, a to ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Yuflyma môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Yuflymy sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

Yuflyma obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Yuflymu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Yuflymu pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Yuflymy, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Yuflymou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Yuflyma. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Yuflymou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Yuflymu 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom nasleduje 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg a viac	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom o týždeň nasleduje 40 mg podávaných každý druhý týždeň.	Ak máte nedostatočnú odpoveď na Yuflymu 40 mg každý druhý týždeň, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom o dva týždne nasleduje 40 mg. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo ako jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom o dva týždne nasleduje 80 mg (jedna 80 mg). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 40 mg, potom 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo ako jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom o dva týždne nasleduje 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	V používaní Yuflymy v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti a dospelávajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	V používaní Yuflymy v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Dospelí	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky.	Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Yuflymou. Yuflymu je možné podávať aj samostatne.
Deti a dospelávajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Yuflyma sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospelávajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Yuflyma sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Yuflyma sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Yuflymy je uvedený v časti 7 „Pokyny na použitie“.

Ak použijete viac Yuflymy, ako máte

Ak ste si náhodne podali Yuflymu častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

Ak zabudnete použiť Yuflymu

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Yuflymy 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 Yuflymu

Rozhodnutie prestať používať Yuflymu prekonzultujte so svojím lekárom. Ak prestanete používať Yuflymu, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Yuflymy.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- silná 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 nasledujúceho

- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktorá sa nehojí
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Yuflyme.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť kostrových svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva

- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- 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 ekzém)
- lámanie nechťov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám)
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina
- rakovina lymfatického systému
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)

- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal 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
- zápal

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, mravčenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída
- reaktivácia hepatitídy B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene

- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Yuflyme sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo 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 Yuflymu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/škatuľke po skratke EXP.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnené pero uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednotlivé naplnené pero Yuflymy uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 31 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Keď pero

vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, musíte **ho použiť do 31 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste pero prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Yuflyma obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ostatnými pomocnými látkami sú kyselina octová, trihydrát octanu sodného, glycín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako Yuflyma v naplnenom pere vyzerá a obsah balenia

Yuflyma 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný roztok 80 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Yuflyma naplnené pero je jednorazový ihlový injekčný systém s automatizovanými funkciami určený na jedno použitie. Na každej strane pera je otvor, cez ktorý je možné vidieť roztok Yuflymy vnútri pera.

Yuflyma naplnené pero je dostupné v baleniach obsahujúcich :

- 1 naplnené pero na použitie pacientom s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný)
- 3 naplnené perá na použitie pacientom so 4 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Yuflyma sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francúzsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Nemecko

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Nemecko

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

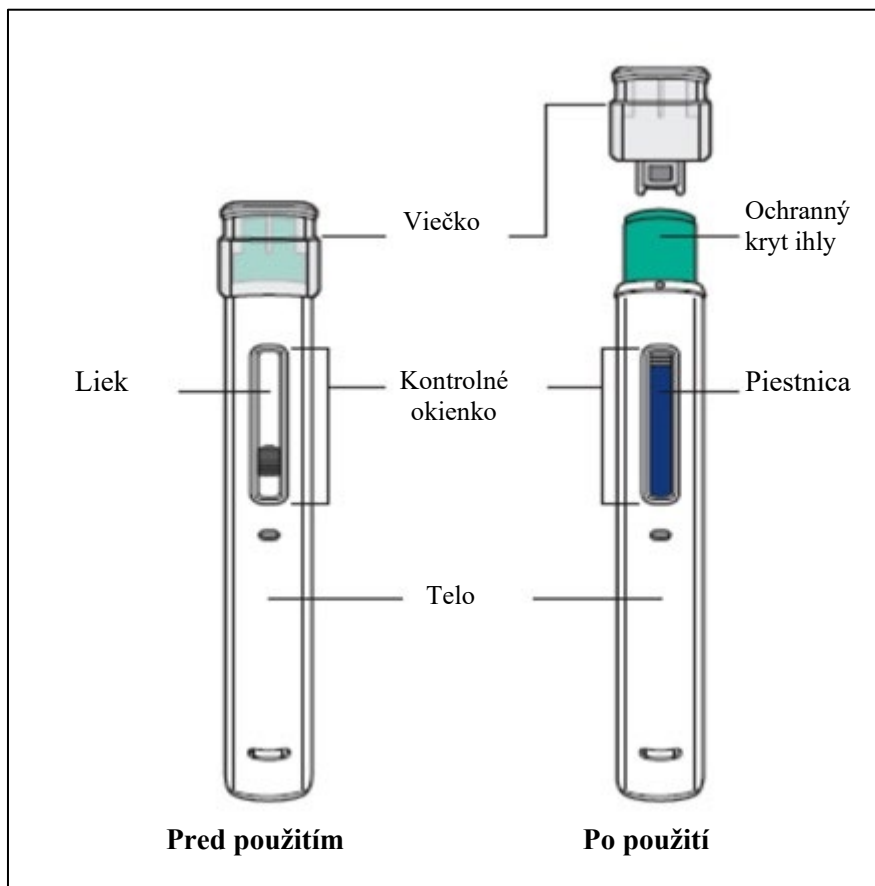
Iné zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si sami podáte injekciu Yuflymy za použitia naplneného pera. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si sami podáte injekciu.
- **Nepokúšajte sa** podávať injekciu sami dovtedy, kým si nebudete istí, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
- Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sami alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.
- Každé naplnené pero použite len na jednu injekciu.

Yuflyma naplnené pero



Obrázok A

Nepoužívajte naplnené pero, ak:

- je prasknuté alebo poškodené,
- uplynul dátum expirácie.
- spadlo na tvrdý povrch.

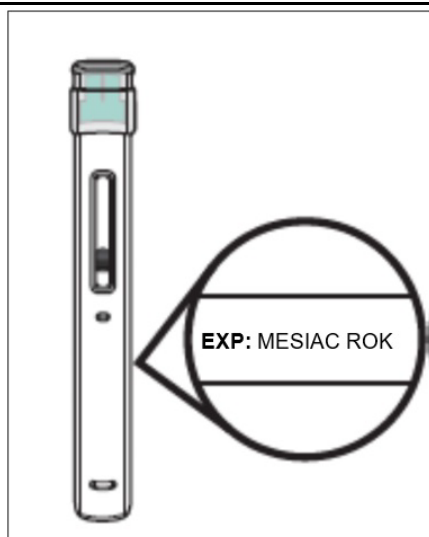
Viečko neodstraňujte, kým nebudete pripravení na podanie injekcie. Yuflvmu uchovávaite mimo dosahu detí.

1. Príprava materiálu na injekciu

- a. Pripravte si čistý rovný povrch, napr. stôl alebo kuchynskú dosku, a to v dobre osvetlenom priestore.
- b. Zo škatule uloženej v chladničke vyberte 1 naplnené pero.
- c. Uistite sa, že máte nasledovný materiál:
 - naplnené pero,
 - 1 alkoholom napustený tampón

Materiál, ktorý nie je súčasťou škatule:

- Vatový tampón alebo gáza
- Adhézna bandáž
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov



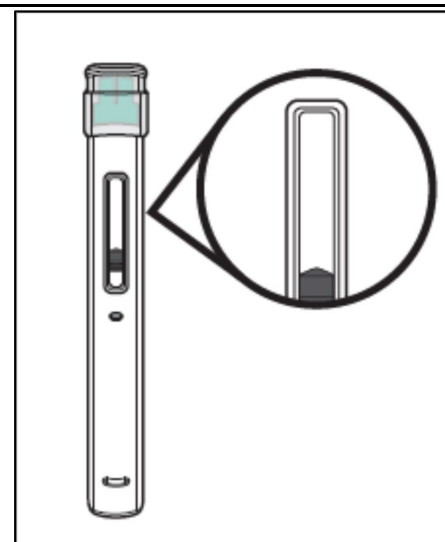
Obrázok B

2. Kontrola naplneného pera

- a. Uistite sa, že máte správny liek (Yuflyma) a dávku.
- b. Prezrite naplnené pero a ubezpečte sa, že nie je prasknuté alebo poškodené.
- c. Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplneného pera.

Nepoužívajte naplnené pero, ak:

- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadlo na tvrdý povrch.



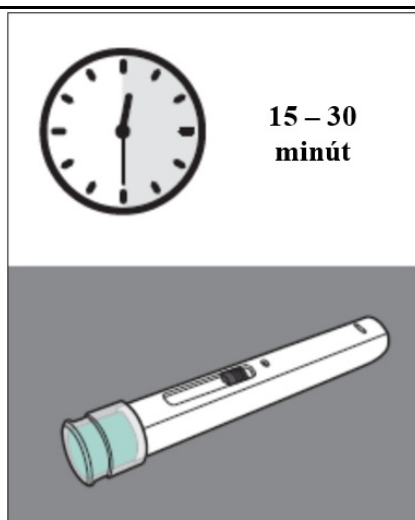
Obrázok C

3. Kontrola lieku

- a. Pozrite sa cez okienko a uistite sa, či je tekutina číra, bezfarebná až svetlohnedá a neobsahuje žiadne častice.

Nepoužívajte naplnené pero, ak má tekutina

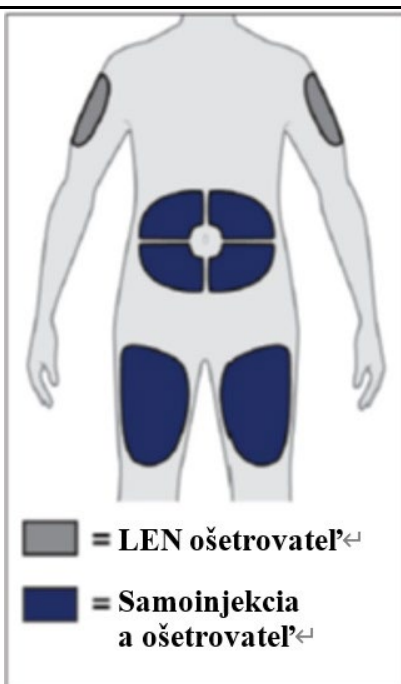
- zmenenú farbu (žltá alebo tmavohnedá), je zakalená alebo obsahuje častice.
- V tekutine môžete vidieť bublinky. Je to normálne.



Obrázok D

4. Počkajte 15 až 30 minút

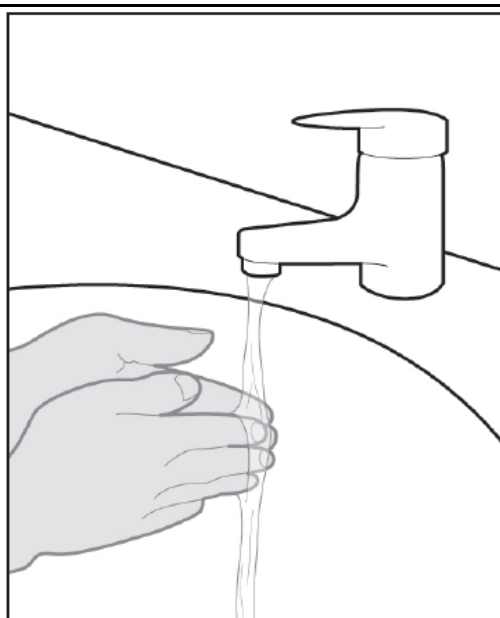
- a. Naplnené pero nechajte 15 až 30 minút odstáť pri izbovej teplote, aby sa mohlo zohriať.
- Naplnené pero **nezahrievajte** pomocou zdrojov tepla, napr. horúcou vodou alebo v mikrovlnnej rúre.



Obrázok E

5. Vyberte vhodné miesto vpichu injekcie

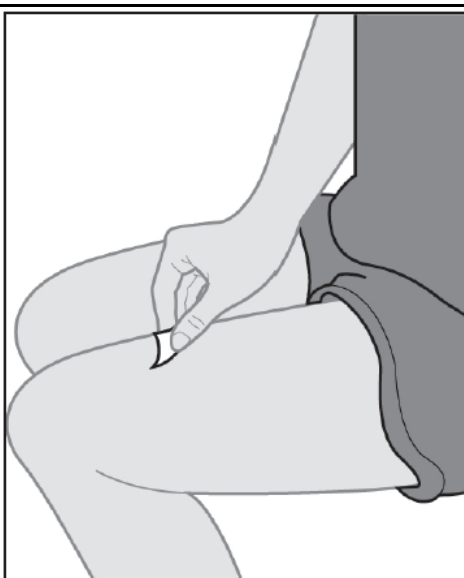
- a. Injekciu môžete podať:
 - do stehien spredu,
 - do brucha, s výnimkou oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku,
 - do vonkajšej oblasti ramena (LEN ak ste ošetrovateľ).
- Injekciu **nepodávajte** do kože v oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku ani do začervenej, tvrdej, citlivej, poškodenej, modrinovej alebo zjazvenej kože.
- Ak máte psoriázu, injekciu nepodávajte priamo do akýchkoľvek vystúpených, hrubých, začervenaných alebo šupinatých kožných plôch alebo lézií na koži.
- Injekciu **nepodávajte** cez odev.
- b. Miesto vpichu injekcie striedajte po každej podanej injekcii. Každé nové miesto vpichu má byť od predtým použitého miesta vpichu vzdialené aspoň 3 cm (1,2 palca).



Obrázok F

6. Umývanie rúk

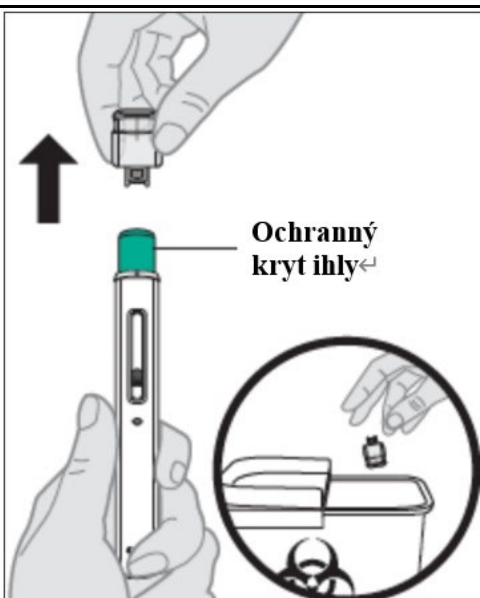
- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dobre si ich osušte.



Obrázok G

7. Očistenie miesta vpichu injekcie

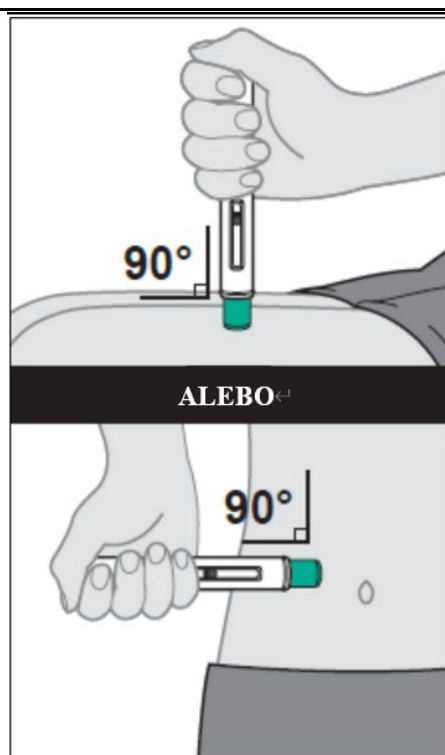
- a. Miesto injekcie očistite krúživým pohybom priloženým tampónom napusteným alkoholom.
 - b. Pred podaním injekcie nechajte kožu obschnúť.
- Pred podaním injekcie na miesto vpichu **nefúkajte** ani sa ho **nedotýkajte**.



Obrázok H

8. Odstránenie viečka

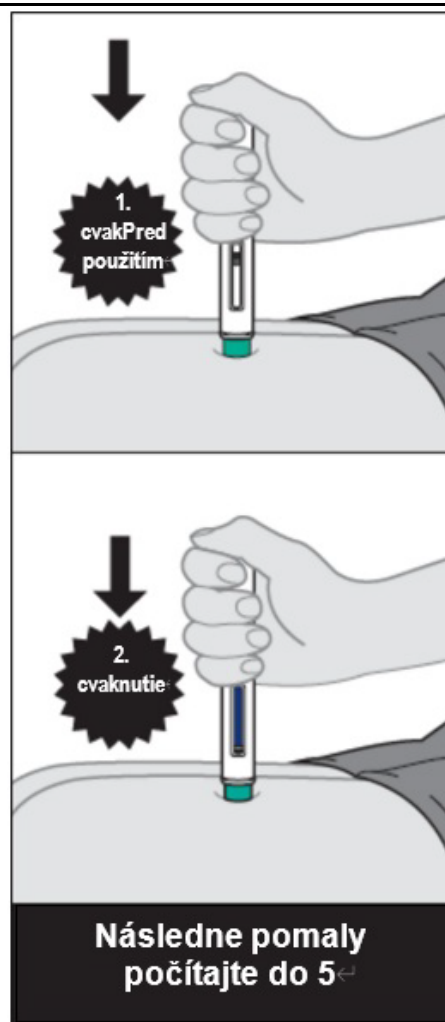
- a. Jednou rukou uchopíte naplnené pero za telo vstrekovača s nasadeným viečkom. Druhou rukou jemne snímte viečko.
- Viečko **neodstraňujte**, kým nebudete pripravení na podanie injekcie.
 - **Nedotýkajte** sa ihly ani ochranného krytu ihly. Mohli by ste si spôsobiť bodné poranenie.
 - Naplnené pero viečkom opätovne **nezatvárajte**. Viečko ihneď vyhoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
 - Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly



Obrázok I

9. Zavedenie naplneného pera do miesta vpichu injekcie

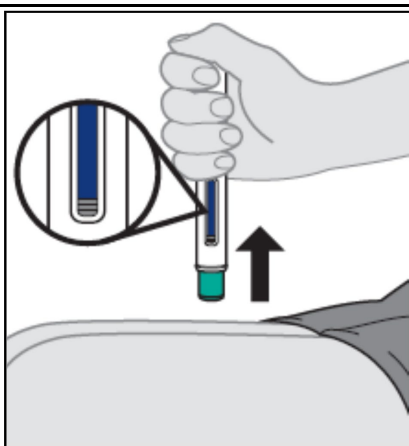
- Držte naplnené pero tak, aby ste videli okienko.
- Bez zoštipnutia alebo nat'ahovania kože priložte naplnené pero na miesto vpichu pod uhlom 90 stupňov.



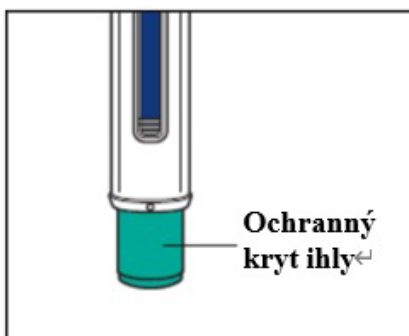
Obrázok J

10. Podanie injekcie

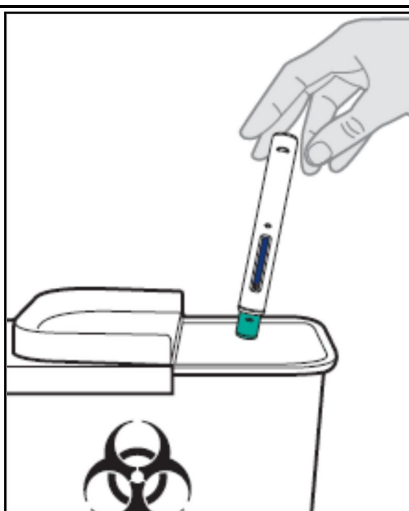
- Naplnené pero **dobre pritlačte** na kožu. Začiatok injekcie signalizuje prvé hlasité cvaknutie a modrá piestnica začne zaplňať okienko.
 - Nad'alej držte naplnené pero pevne pritlačené na kožu a počkajte na druhé hlasité cvaknutie.
 - Keď budete počuť druhé hlasité cvaknutie, nad'alej držte naplnené pero dobre pritlačené na kožu a pomaly počítajte do 5, aby ste sa uistili, že ste si podali celú dávku.
- Po začatí injekcie **nemeňte** polohu naplneného pera.



Obrázok K



Obrázok L



Obrázok M

11. Odstránenie naplneného pera z miesta vpichu a ošetrovanie miesta vpichu

- a. Pozrite sa na naplnené pero a uistite sa, že modrá piestnica so sivou vrchnou časťou úplne vyplní okienko.
- b. Odstráňte naplnené pero z kože.
 - Po odstránení naplneného pera z miesta vpichu sa ihla automaticky zakryje. Naplnené pero opätovne **nezatvárajte**.
 - Ak sa okienko úplne nezmenilo namodro alebo sa liek stále podáva, znamená to, že ste si nepodali plnú dávku. Ihneď zavolajte svojmu poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti.
- c. Miesto vpichu injekcie ošetríte jemným pritlačením vatového tampónu alebo gázy (nemasírujte) na miesto vpichu a v prípade potreby použite adhéznú bandáž. Môže dôjsť k slabému krvácaniu.
 - Naplnené pero opätovne **nepoužívajte**.
 - Miesto vpichu **nemasírujte**.

12. Likvidácia naplneného pera

- a. Použité naplnené pero vyhodíte do špeciálnej nádoby na ostré predmety podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.
- b. Alkoholom napustený tampón spolu s obalom môžete vyhodiť do komunálneho odpadu.
 - Naplnené injekčné pero a špeciálnu nádobu na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacientov

Yuflyma 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začnete používať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta** ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako vaše dieťa začne používať Yuflymu, a počas liečby Yuflymou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe vy alebo vaše dieťa.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Yuflyma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Yuflymu
3. Ako používať Yuflymu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yuflymu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Yuflyma a na čo sa používa

Yuflyma obsahuje liečivo adalimumab.

Yuflyma je určená na liečbu zápalových ochorení opísaných nižšie:

- Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída
- Artritída spojená s entezitídou
- Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov
- Crohnova choroba u pediatrických pacientov
- Uveitída u pediatrických pacientov

Aktívna zložka Yuflymy, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorý sa podieľa na imunitnom (obranom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Yuflyma naviaže na TNF α , zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré sa zvyčajne objavuje prvýkrát v detstve.

Yuflyma sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy Yuflymu.

Váš lekár rozhodne, či sa má Yuflyma 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.

Yuflyma sa používa na liečbu artritídy spojennej s entezitídou u pacientov vo veku od 6 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na liečbu artritídy spojennej s entezitídou Yuflymu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže mať tiež vplyv na nechty, spôsobovať ich rozpadanie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Yuflyma sa používa na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospelých vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre alebo pre nich nie sú vhodné.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Yuflyma sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospelých vo veku od 6 do 17 rokov.

Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Yuflymu.

Uveitída u pediatrických pacientov

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Yuflyma sa používa na liečbu detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

Tento zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Yuflyma pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Yuflymu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Yuflymu

Nepoužívajte Yuflymu:

- Ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak má vaše dieťa aktívnu tuberkulózu alebo iné závažné infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.

- Ak má vaše dieťa stredne závažné alebo závažné srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Yuflymu.

Alergické reakcie

- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte mu ďalšiu injekciu Yuflymy a ihneď kontaktujte lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak má vaše dieťa nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie na jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začne používať Yuflymu. Ak si nie ste istý, kontaktujte lekára.
- V priebehu liečby Yuflymou môže vaše dieťa ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak má vaše dieťa problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť závažné a môžu zahŕňať:
 - tuberkulózu
 - infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami,
 - závažnú infekciu v krvi (sepsa).
- Tieto infekcie môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť prerušenie liečby Yuflymou na istý čas.
- Poradte sa s lekárom v prípade, že vaše dieťa býva alebo cestuje do oblastí, kde sú veľmi bežné hubové infekcie (napr. histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza).
- Poradte sa s lekárom, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
- Počas liečby Yuflymou by vaše dieťa a jeho lekár mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcie. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky infekcie, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

- Pretože sa u pacientov liečených Yuflymou vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vaše dieťa pred začiatkom liečby Yuflymou vyšetří na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) vášho dieťaťa a príslušné skriningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do **informačnej kartičky pre pacienta** vášho dieťaťa.
 - Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak vaše dieťa v minulosti prekonalo tuberkulózu alebo bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak má vaše dieťa aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Yuflymu.
 - Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď vaše dieťa dostalo liečbu na prevenciu tuberkulózy.
 - Ak sa objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to povedzte lekárovi.

Hepatitída B

- Povedzte lekárovi, ak je vaše dieťa nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak má aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že by mohlo dostať HBV.
 - Lekár by mal vaše dieťa vyšetriť na HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Yuflyma spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
 - V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak vaše dieťa užíva iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak má mať vaše dieťa chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte, lekára, že vaše dieťa používa Yuflymu. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie používania Yuflymy.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak vaše dieťa má alebo sa uňho vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), lekár rozhodne, či má vaše dieťa začať liečbu Yuflymou alebo v nej pokračovať. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách, znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte lekárovi.

Očkovanie

- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Yuflymy.
 - Predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to s lekárom.
 - Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Yuflymou.
 - Ak bola vaša dcéra počas tehotenstva liečená Yuflymou, jej dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do päť mesiacov od poslednej dávky Yuflymy, ktorú dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťať a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Yuflymu, aby mohli rozhodnúť, kedy má jej dieťa dostať ktorúkoľvek vakcínu.

Srdcové zlyhanie

- Ak má vaše dieťa mierne srdcové zlyhanie a je liečené Yuflymou, lekár musí pozorne sledovať stav jeho srdcového zlyhania. Je dôležité informovať lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak sa u ňo vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať lekára. Lekár rozhodne, či má vaše dieťa dostať Yuflymu.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

- Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak vaše dieťa dostane horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa mu modriny alebo veľmi ľahko krváca alebo je veľmi bledé, informujte ihneď lekára.

Rakovina

- Pri používaní Yuflymy alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny.
 - U ľudí so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorých dlhodobo trápí choroba, môže byť vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
 - Ak vaše dieťa používa Yuflymu, môže sa uňho zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich Yuflymu boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a závažných typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
 - Povedzte lekárovi, ak vaše dieťa užíva spolu s Yuflymou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
 - U pacientov používajúcich Yuflymu sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
 - Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCOP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa s lekárom o tom, či je preň vhodná liečba TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Yuflymou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Iné lieky a Yuflyma

Ak vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo, resp. bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi.

Vaše dieťa by nemalo z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie používať Yuflymu s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:

- anakinra,
- abatacept.

Yuflyma sa môže podávať spolu s:

- s metotrexátom,
- s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi obsahujúcimi zlato)
- so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Vaša dcéra by mala zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránila otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Yuflymy.
- Ak je vaša dcéra tehotná, myslí si, že je tehotná, alebo plánuje otehotnieť, poraďte sa s jej lekárom predtým, ako začne používať tento liek.
- Yuflyma sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.

- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Yuflymu počas tehotenstva v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Yuflymu.
- Yuflyma sa môže používať počas dojčenia.
- Ak vaša dcéra dostávala Yuflymu počas tehotenstva, jej dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Yuflymu, ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Yuflyma môže mať mierny vplyv na schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Yuflymy sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

Yuflyma obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,2 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Yuflymu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Yuflymu pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Lekár môže predpísať inú silu Yuflymy, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné
Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg	Prvá dávka 20 mg, potom 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Neaplikovateľné

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka 80 mg, potom 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať prvú dávku 160 mg, potom 80 mg o dva týždne neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka 40 mg, potom 20 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg, potom 40 mg o dva týždne neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávkovanie na 20 mg každý týždeň.

Uveitída u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	Koľko a ako často používať?	Poznámky
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Yuflyma sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac	40 mg každý druhý týždeň	Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Yuflyma sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Yuflyma sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobný návod na podanie injekcie Yuflymy je uvedený v časti 7 „Pokyny na použitie“.

Ak použijete viac Yuflymy, ako máte

Ak ste náhodne podali Yuflymu častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste dieťaťu podali viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Yuflymu

Ak dieťaťu zabudnete dať injekciu, musíte mu podať nasledujúcu dávku Yuflymy čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku dieťaťu potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby nevynechalo dávku.

Ak prestanete používať Yuflymu

Rozhodnutie prestať používať Yuflymu prekonzultujte lekárom. Ak prestanete používať Yuflymu, príznaky sa vášmu dieťaťu môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Yuflymy.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie
- opuchnutá tvár, ruky, nohy
- problémy s dýchaním, prehĺtaním
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho

- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
- pocit slabosti alebo únavy
- kašeľ
- pálenie
- znížená citlivosť
- dvojité videnie
- slabosť v rukách alebo nohách
- opuch alebo otvorená rana, ktorá sa nehojí
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Yuflyme.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia)
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc)
- bolesť hlavy

- bolesť brucha
- nevoľnosť a vracanie
- vyrážka
- bolesť kostrových svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
- infekcie ucha
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
- infekcie reprodukčného systému
- infekcie močového ústrojenstva
- mykotické (hubové) infekcie
- infekcie kĺbov
- nezhubné nádory
- rakovina kože
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
- dehydratácia (odvodnenie organizmu)
- výkyvy nálady (vrátane depresie)
- úzkosť
- poruchy spánku
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
- migréna
- 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 ekzém)
- lámanie nechťov na rukách a nohách
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- vznik alebo zhoršenie psoriázy
- svalové kŕče
- krv v moči
- ťažkosti s obličkami
- bolesť na hrudníku
- edém (opuch)
- horúčka
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
- zhoršené hojenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám)
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy)
- infekcie oka
- bakteriálne infekcie
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva)
- rakovina
- rakovina lymfatického systému
- melanóm (druh kožného nádoru)
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
- vaskulitída (zápal krvných ciev)
- tremor (trasenie)
- neuropatia (porucha nervov)
- mozgová príhoda
- strata sluchu, hučanie v ušiach
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov
- infarkt myokardu
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu)
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach)
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine)
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
- ťažkosti s prehĺtaním
- edém tváre (opuch tváre)
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene
- stukovanie pečene
- nočné potenie
- jazvy
- abnormálne narušenie svalov
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
- prerušovaný spánok
- impotencia
- zápal

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
- ťažká alergická reakcia so šokom
- skleróza multiplex
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, mravčenie v rukách a hornej časti tela)
- zastavenie činnosti srdca
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
- perforácia čreva (prederavenie čreva)
- hepatitída
- reaktivácia hepatitídy B
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami

- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka)
- syndróm podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka)

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý)

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri Yuflyme sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty červených krviniek
- zvýšené hodnoty tukov v krvi
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek
- znížené hodnoty krvných doštičiek
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi
- abnormálne hladiny sodíka v krvi
- znížené hodnoty vápnika v krvi
- znížené hodnoty fosfátov v krvi
- zvýšené hladiny cukru v krvi
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- prítomnosť autoprotilátok v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na adresu **na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Yuflymu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku s uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Yuflymy s uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 31 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Keď striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, musíte **ju použiť do 31 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Yuflyma obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ostatnými pomocnými látkami sú kyselina octová, trihydrát octanu sodného, glycín, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako Yuflyma naplnená injekčná striekačka s vyzerá a obsah balenia

Yuflyma 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako sterilný roztok 20 mg adalimumabu rozpusteného v 0,2 ml roztoku.

Yuflyma naplnená injekčná striekačka je sklenená striekačka obsahujúca roztok adalimumabu. Balenie s 1 naplnenou injekčnou striekačkou sa dodáva s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 jerezervný).

Balenie s 2 naplnenými injekčnými striekačkami sa dodáva s 2 alkoholom napustenými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapešť
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobca

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francúzsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Nemecko

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Nemecko

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

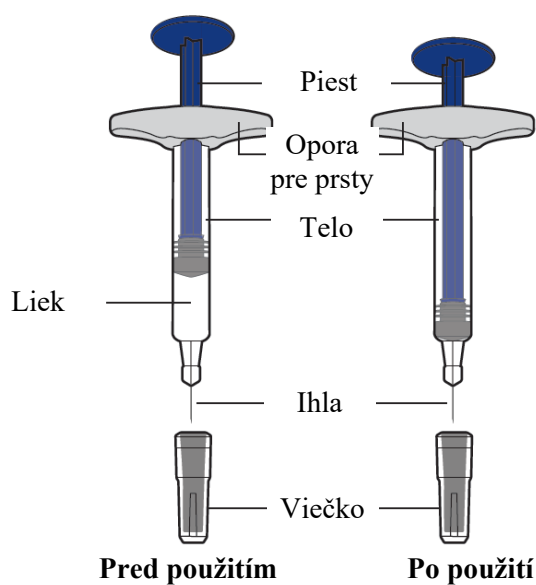
Iné zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako podávať dieťaťu subkutánnu injekciu Yuflymy za použitia naplnenej injekčnej striekačky. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako podať injekciu.
- Nepokúšajte sa** svojmu dieťaťu podávať injekciu, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
- Po riadnom zacvičení si dieťa injekciu môže dať samo alebo mu ju môže dať iná osoba, napríklad člen rodiny alebo priateľ.
- Každú naplnenú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu.

Yuflyma naplnená injekčná striekačka



Obrázok A

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak:

- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadla na tvrdý povrch.

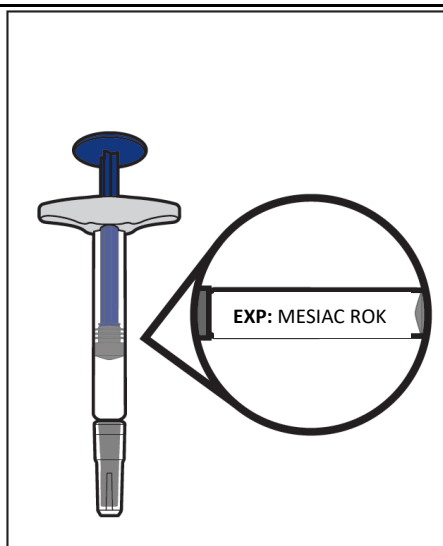
Kryt ihly odstráňte bezprostredne pred použitím. Yuflymu uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

1. Príprava materiálu na injekciu

- a. Pripravte si čistý rovný povrch, napr. stôl alebo kuchynskú dosku, a to v dobre osvetlenom priestore.
- b. Zo škatule uloženej v chladničke vyberte 1 naplnenú injekčnú striekačku.
 - Pri jej vyberaní zo škatule uchopte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo. Nedotýkajte sa piesta a uzáveru.
- c. Uistite sa, že máte nasledovný materiál:
 - Naplnená injekčná striekačka
 - Alkoholom napustený tampón

Materiál, ktorý nie je súčasťou škatule:

 - Vatový tampón alebo gáza
 - Adhézna bandáž
 - Nádobka na likvidáciu ostrých predmetov



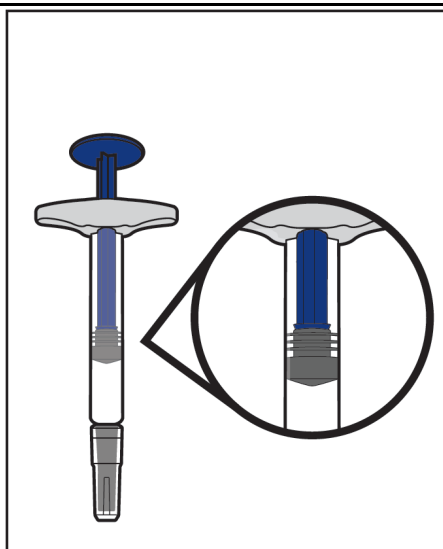
Obrázok B

2. Kontrola naplnenej injekčnej striekačky

- a. Uistite sa, že máte správny liek (Yuflyma) a dávku.
- b. Prezrite naplnenú injekčnú striekačku a ubezpečte sa, či nie je prasknutá alebo poškodená.
- c. Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplnenej injekčnej striekačky.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak:

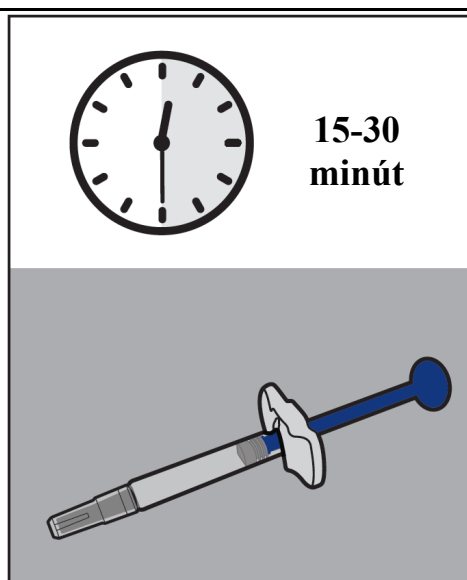
- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul dátum expirácie.
- spadla na tvrdý povrch.



Obrázok C

3. Kontrola lieku

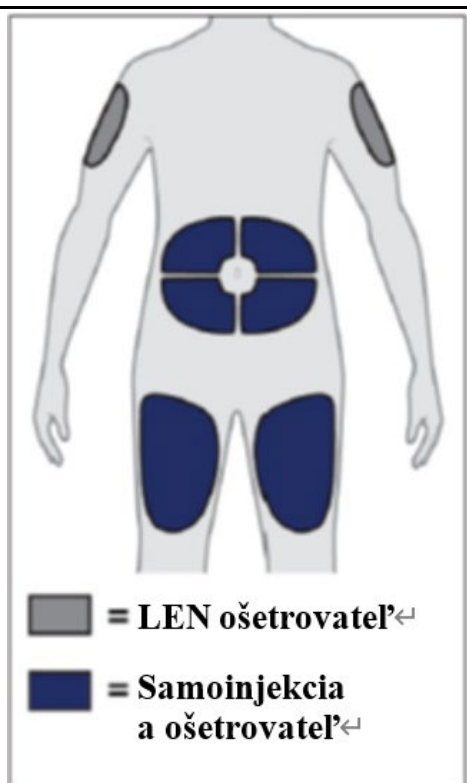
- a. Pozrite sa na liek a uistite sa, či je číry, bezfarebný až svetlohnedý a neobsahuje žiadne častice.
 - **Nepoužívajte** naplnenú striekačku v prípade, že tekutina zmení farbu (žltá alebo tmavohnedá), tekutina je zakalená alebo obsahuje častice.
 - V tekutine môžete vidieť bublinky. Je to normálne.



Obrázok D

4. Počkejte 15 až 30 minút

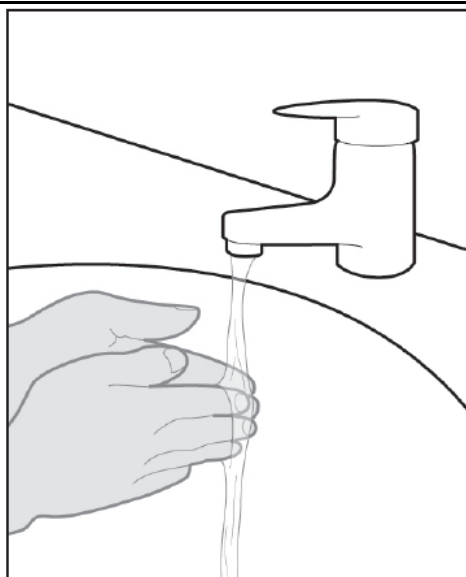
- a. Naplnenú injekčnú striekačku nechajte 15 až 30 minút odstáť pri izbovej teplote, aby sa mohla zohriať.
- Naplnenú injekčnú striekačku **nezahrievajte** pomocou zdrojov tepla, napr. horúcou vodou alebo v mikrovlnnej rúre.



Obrázok E

5. Vyberte vhodné miesto vpichu injekcie

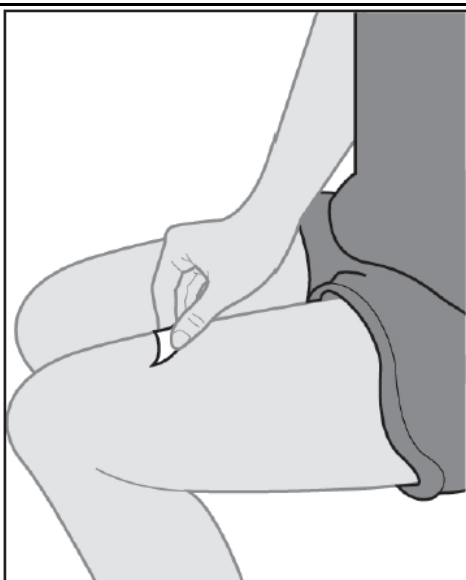
- a. Injekciu môžete podať:
 - do stehien spredu,
 - do brucha vášho dieťaťa, s výnimkou oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku,
 - do vonkajšej oblasti ramena (LENO ak ste ošetrovateľ).
- Injekciu **nepodávajte** do kože v oblasti 5 cm (2 palce) okolo pupku ani do začervenej, tvrdej, citlivej, poškodenej, modrinovej alebo zjazvenej kože.
- Ak má vaše dieťa psoriázu, injekciu **nepodávajte** priamo do akýchkoľvek vystúpených, hrubých, začervenaných alebo šupinatých kožných plôch alebo lézií na koži.
- Injekciu **nepodávajte** cez odev.
- b. Miesto vpichu injekcie striedajte po každej podanej injekcii. Každé nové miesto vpichu má byť od predtým použitého miesta vpichu vzdialené aspoň 3 cm (1,2 palca).



Obrázok F

6. Umývanie rúk

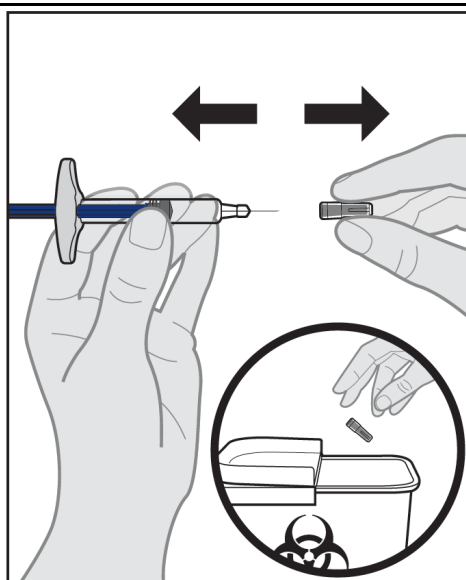
- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dobre si ich osušte.



Obrázok G

7. Očistenie miesta vpichu injekcie

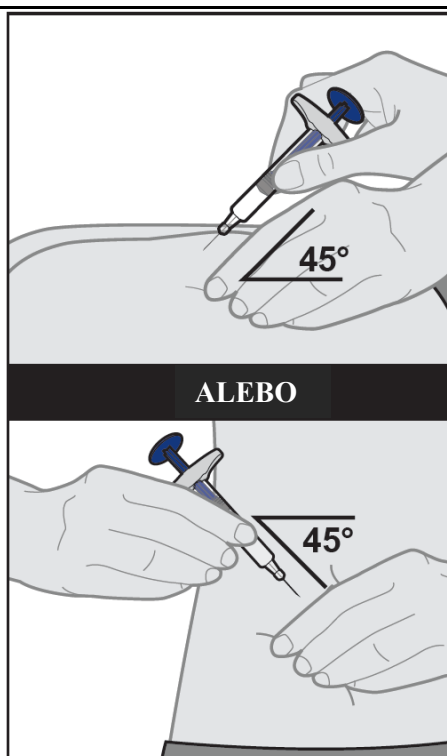
- a. Miesto vpichu injekcie očistite krúživým pohybom priloženým tampónom napusteným alkoholom.
 - b. Pred podaním injekcie nechajte kožu obschnúť.
- Pred podaním injekcie na miesto vpichu **nefúkajte** ani sa ho **nedotýkajte**.



Obrázok H

8. Odstránenie viečka

- a. Jednou rukou uchopíte naplnenú injekčnú striekačku za telo. Druhou rukou jemne snímte viečko.
- **Nikdy** neťahajte za piest
 - Viečko **neodstraňujte**, kým nebudete pripravení na podanie injekcie.
 - **Nedotýkajte sa ihly**. Mohli by ste si spôsobiť bodné poranenie.
 - Naplnenú injekčnú striekačku opätovne **nezatvárajte** viečkom. Viečko ihneď vyhoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
 - Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly

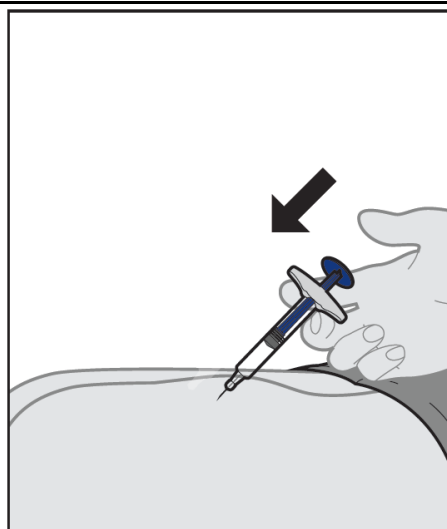


ALEBO

Obrázok I

9. Vpichnutie naplnenej striekačky do miesta vpichu injekcie

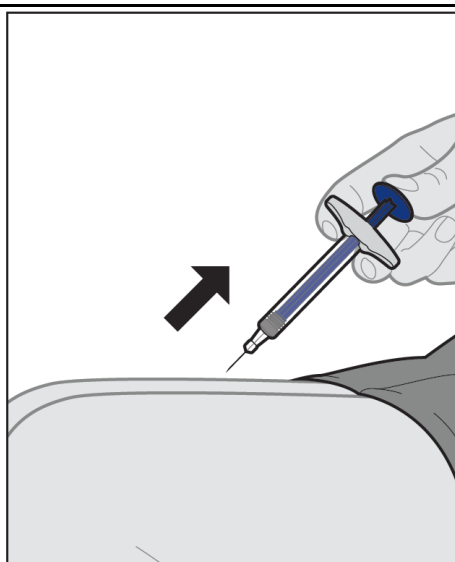
- Na mieste vpichu jednou rukou jemne zoštipnite kožu.
- Uchopte naplnenú injekčnú striekačku za jej telo a úplne vpichnete ihlu do zoštipnutej kože pod uhlom 45 stupňov rýchlym vpichnutím podobným šípke.



Obrázok J

10. Podanie injekcie

- Po zavedení ihly pustite zoštipnutú kožu.
 - Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a injekčná striekačka nie je prázdna.
- Po začatí injekcie **nemeňte** polohu naplnenej injekčnej striekačky.

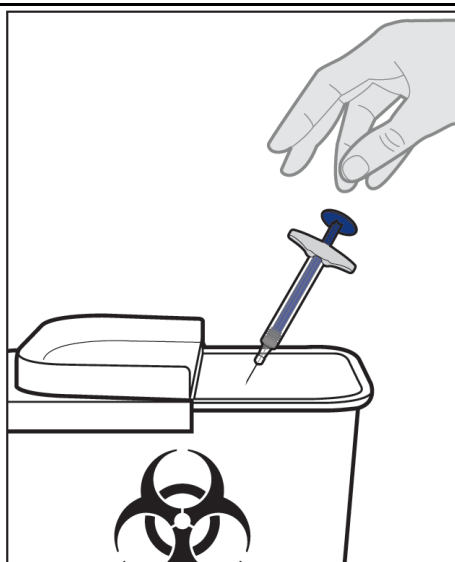


Obrázok K

11. Odstránenie naplnenej striekačky z miesta vpichu a ošetrovanie miesta vpichu

- a. Po vyprázdnení naplnenej injekčnej striekačky vytiahnite naplnenú injekčnú striekačku z kože pod rovnakým uhlom, akým ste ju vpichli.
- b. Miesto vpichu ošetríte jemným pritlačením vatového tampónu alebo gázy (nemasírujte) na miesto vpichu a v prípade potreby použijete adhéznú bandáž. Môže dôjsť k slabému krvácaniu.

- Naplnenú injekčnú striekačku **opätovne nepoužívajte**.
- **Nedotýkajte sa** ihly ani ju opätovne **nezatvárajte**.
- Miesto vpichu **nemasírujte**.



Obrázok L

12. Likvidácia naplnenej injekčnej striekačky

- Naplnenú injekčnú striekačku opätovne **nezatvárajte** viečkom.
- a. Použitú naplnenú injekčnú striekačku vyhodíte do špeciálnej nádoby na ostré predmety podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.
- b. Alkoholom napustený tampón spolu s obalom môžete vyhodiť do komunálneho odpadu.
- Naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu na ostré predmety vždy uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.