PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Idacio 40 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

Adalimumabum je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečíků.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Idacio je v kombinaci s methotrexátem indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, jestliže odpověď na chorobu modifikující antirevmatické léky včetně methotrexátu není dostatečná.
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Idacio je možné podávat v monoterapii při intoleranci methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné.

RTG vyšetřením bylo prokázáno, že adalimumab snižuje rychlost progrese poškození kloubů a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Idacio je indikován, v kombinaci s methotrexátem, k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let, u kterých odpověď na léčbu jedním nebo více chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARDs) nebyla dostatečná. Při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případě, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné, může být přípravek Idacio podáván

samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl studován u pacientůmladších 2 let.

Entezopatická artritida

Idacio je indikován k léčbě aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu, nebo u nichž léčba nebyla tolerována (viz bod 5.1).

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Přípravek Idacio je indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou, u kterých nebyla dostatečná odpověď na konvenční léčbu.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Přípravek Idacio je indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického
průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (jako je zvýšené CRP a/nebo známky na MRI), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky nebo je netolerují.

Psoriatická artritida

Přípravek Idacio je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná. U adalimumabu bylo prokázáno snížení rychlosti progrese poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno pomocí RTG u pacientů se symetrickým polyartikulárním subtypem onemocnění (viz bod 5.1) a zlepšení fyzických funkcí.

Psoriáza

Přípravek Idacio je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Idacio je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Přípravek Idacio je indikován k léčbě aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých a dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS (viz body 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Přípravek Idacio je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u dospělých pacientů, kteří i přes plnou a adekvátní léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy na tuto léčbu neodpovídali; nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Idacio je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu včetně primární nutriční léčby a kortikosteroidů a/nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Idacio je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA) nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Přípravek Idacio je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a/nebo 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA) nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Uveitida

Přípravek Idacio je indikován k léčbě neinfekční intermediální a zadní uveitidy a panuveitidy u dospělých pacientů, u kterých reakce na terapii kortikosteroidy nebyla dostatečná, u pacientů vyžadujících kortikosteroidy šetřící terapii, nebo u pacientů, pro něž terapie kortikosteroidy není vhodná.

Uveitida u pediatrických pacientů

Přípravek Idacio je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Idacio má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těch typů onemocnění, pro něž je přípravek Idacio indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Idacio před jejím zahájením zkonzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Idacio musí být vybaveni informační kartičkou pro pacienta.

Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Idacio aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Po dobu léčby přípravkem Idacio je třeba upravit dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dávkování

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka přípravku Idacio u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. Během léčby přípravkem Idacio je doporučeno pokračovat v léčbě methotrexátem.

Během léčby přípravkem Idacio se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či analgetik. Pro kombinaci s chorobu modifikujícími antirevmatickými léky, s výjimkou methotrexátu, viz body 4.4 a 5.1.

Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu přípravkem Idacio 40 mg jednou za dva týdny, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Přerušení podávání

Je-li to potřeba, lze podávání přípravku přerušit, například před operací nebo při výskytu závažné infekce.

Dostupné údaje naznačují, že znovuzavedení léčby adalimumabem po jejím přerušení na dobu 70 dní nebo déle vedlo ke stejně významné klinické odpovědi a podobnému bezpečnostnímu profilu jako před přerušením podávání.

Ankylozující spondylitida, axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS a psoriatická artritida

Doporučená dávka přípravku Idacio u pacientů s ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánně.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování.

Psoriáza

Doporučená úvodní dávka přípravku Idacio pro dospělé pacienty je 80 mg podaných subkutánně, po níž následuje dávka 40 mg subkutánně každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce.

Pokračování v léčbě po dobu delší než 16 týdnů je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo k během této doby k odpovědi.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Idacio 40 mg jednou za dva týdny mohou mít kdykoli po 16. týdnu léčby přínos ze zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Přínos a rizika pokračování léčby 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny by měly být pečlivě zváženy u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení dávkování k adekvátní odpovědi (viz bod 5.1). V případě dosažení adekvátní odpovědi při dávkování 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny může být dávkování následně sníženo na 40 mg každý druhý týden.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Hidradenitis suppurativa

Doporučená úvodní dávka přípravku Idacio u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dni 1 (podaná jako čtyři injekce 40 mg ve dni 1 nebo jako dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě následující dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15 (podanou jako dvě

injekce 40 mg v jednom dni) . O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Idacio pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Idacio doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.
Pokud je třeba léčbu přerušit, lze ji znovu zahájit dávkou přípravku Idacio 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (viz bod 5.1).

Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz bod 5.1).

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Idacio u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou je 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno použít dávkovací schéma se 160 mg v týdnu 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) a dále pak 80 mg v týdnu 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), je však nutno si uvědomit vyšší riziko nežádoucích účinků, které při zahájení léčby hrozí.

Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny, podávané subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient používání přípravku Idacio ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Idacio opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

V průběhu udržovací léčby by měly být dávky kortikosteroidů postupně snižovány ve shodě se zavedenými postupy klinické praxe.

Někteří pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu přípravkem Idacio 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg přípravku Idacio každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Někteří pacienti, u nichž se odpověď na léčbu nerozvinula do týdne 4, mohou profitovat, pokud v udržovací léčbě pokračují až do týdne 12. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, musí být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Idacio u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou je 160 mg v týdnu 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo jako dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech), dále pak 80 mg v týdnu 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Po úvodní léčbě je doporučená dávka 40 mg každý druhý týden subkutánně.

V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidů v souladu s místními doporučeními pro klinickou praxi.

Někteří pacienti, u nichž odpověď na léčbu přípravkem Idacio 40 mg jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg přípravku Idacio každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 2–8 týdnů léčby. V léčbě přípravkem Idacio se nedoporučuje pokračovat u těch pacientů, u nichž došlo během tohoto období k selhání odpovědi na léčbu.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Idacio u dospělých pacientů s uveitidou je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. Zkušenosti se zahájením léčby samotným adalimumabem jsou omezené. Terapii přípravkem Idacio lze zahájit v kombinaci s kortikosteroidy a/nebo jinými nebiologickými imunomodulačními látkami. Dávku současně podávaných kortikosteroidů je možno v souladu s klinickou praxí začít snižovat dva týdny po zahájení terapie přípravkem Idacio.

Doporučuje se jednou ročně posoudit přínosy a rizika pokračující dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo u těchto skupin pacientů studováno. Nelze učinit žádná doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

Doporučená dávka přípravku Idacio pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, ve věku od 2 let, vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 1). Přípravek Idacio se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 1. Dávka přípravku Idacio u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
10 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12 týdnů léčby. Pokračování v léčbě je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby odpovědi.

Použití adalimumabu u pacientů mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Entezopatická artritida

Doporučená dávka přípravku Idacio u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 2). Přípravek Idacio se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 2. Dávka přípravku Idacio u pacientů s entezopatickou artritidou

Hmotnost pacienta	**Režim dávkování**
15 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Adalimumab nebyl studován u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy

Použití adalimumabu u pediatrické populace není v indikaci ankylozující spondylartritidy nebo psoriatické artritidy relevantní.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Idacio u pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 3). Přípravek Idacio se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 3. Dávka přípravku Idacio u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	Úvodní dávka 20 mg s následným podáváním 20 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce
≥ 30 kg	Úvodní dávka 40 mg s následným podáváním 40 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce

Pokračování terapie déle než 16 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají.

Je-li léčba přípravkem Idacio indikována opětovně, měl by být dodržen výše uvedený postup dávkování a trvání léčby.

Bezpečnost adalimumabu u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou byla hodnocena průměrně 13 měsíců.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 4 roky není v této indikaci relevantní.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg)

U dospívajících pacientů s HS nejsou provedeny žádné klinické studie u adalimumabu. Dávkování adalimumabu u těchto pacientů bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Idacio je 80 mg v týdnu 0 následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce.

U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Idacio podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Idacio pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Idacio doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.

Pokud je třeba léčbu přerušit, může být léčba přípravkem Idacio podle potřeby znovu zahájena.

Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz data dospělých v bodě 5.1).

Použití adalimumabu u dětí mladších než 12 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Idacio u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 4). Přípravek Idacio se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 4. Dávka přípravku Idacio u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Hmotnost pacienta	**Indukční dávka**	**Udržovací dávka od týdne 4**
< 40 kg	• 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: • 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	• 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: • 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	40 mg jednou za dva týdny

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování:

- < 40 kg: 20 mg týdně
- ≥ 40 kg: 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

Pokračování v léčbě je třeba pečlivě zvážit u pacientů, u nichž se nerozvine odpověď na léčbu do 12. týdne.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Idacio u pacientů ve věku od 6 do 17 let s ulcerózní kolitidou vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 5). Přípravek Idacio se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 5. Dávka přípravku Idacio pro pediatrické pacienty s ulcerózní kolitidou

Hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka začínající ve 4. týdnu*
< 40 kg	• 80 mg v týdnu 0 (podáváno jako dvě 40mg injekce v jeden den) a • 40 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna 40mg injekce)	40 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	• 160 mg v týdnu 0 (podáváno jako čtyři 40mg injekce v jednom dni nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a • 80 mg v týdnu 2 (podáváno jako dvě 40mg injekce v jeden den)	80 mg jednou za dva týdny

* Pediatričtí pacienti, kterým je během léčby přípravkem Idacio 18 let, mají pokračovat v předepsané udržovací dávce.

U pacientů, u kterých se během této doby neobjeví známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby nad rámec 8 týdnů.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Idacio u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 6). Přípravek Idacio se podává subkutánní injekcí.

U pediatrických pacientů s uveitidou nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou adalimumabem bez současné léčby methotrexátem.

Tabulka 6. Dávka přípravku Idacio u pediatrických pacientů s uveitidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
< 30 kg	20 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem

Při zahájení léčby přípravkem Idacio může být podána úvodní dávka 40 mg pacientům s tělesnou hmotností < 30 kg nebo 80 mg pacientům s tělesnou hmotností ≥ 30 kg jeden týden před zahájením

udržovací léčby. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky adalimumabu u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

Použití přípravku Idacio u dětí mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní.

Je doporučeno, aby byl každý rok vyhodnocen poměr přínosu a rizika pokračování dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Způsob podání

Přípravek Idacio se podává subkutánní injekcí. Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších silách a typech balení.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenáván název a číslo šarže podaného přípravku.

Infekce

Pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím. Riziko rozvoje infekcí může stoupat při porušené funkci plic. Pacienti musí být proto pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Idacio. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Idacio nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. U pacientů, kteří přišli do styku s tuberkulózou, a pacientů, kteří cestovali do oblastí s vysokým rizikem výskytu tuberkulózy nebo endemických mykóz, jako například histoplasmóza, kokcidiomykóza, nebo blastomykóza, by měl být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Idacio ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Idacio k rozvoji nové infekce, musí být pečlivě sledováni a podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Idacio se přeruší a je nutno zahájit vhodnou antimikrobiální či antifungální léčbu do doby, než je infekce terapeuticky zvládnuta. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Idacio u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní léčivé přípravky.

Závažné infekce

U pacientů používajících adalimumab byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza.

Jiné závažné infekce pozorované v klinických studiích zahrnují pneumonii, pyelonefritis, septickou arthritis a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i fatálního zakončení.

Tuberkulóza

U pacientů, léčených adalimumabem, byly hlášeny případy tuberkulózy včetně reaktivace i nového vzniku infekce. Hlášení zahrnovala jak pulmonální, tak extrapulmonální (tj. diseminovanou) tuberkulózu.

Před zahájením léčby přípravkem Idacio musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobném posouzení osobní anamnézy pacienta cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření (tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku), přičemž se lze řídit místními doporučeními. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v informační kartičce pro pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Idacio nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsaných situacích by měl být velmi pečlivě posouzen poměr přínosu a rizika léčby.

Jestliže existuje podezření na latentní tuberkulózu, je třeba uvědomit lékaře, jež má zkušenosti s léčbou tuberkulózy.

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být odpovídající profylaktická antituberkulózní léčba započata ještě před zahájením léčby přípravkem Idacio a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Idacio také u pacientů, u kterých se, i přes negativní testy na tuberkulózu, vyskytují závažné nebo významné rizikové faktory pro její rozvoj nebo mají dřívější anamnézu latentní či aktivní tuberkulózy a nelze u nich zaručit adekvátní postup léčby.

U pacientů léčených adalimumabem se i přes profylaktickou léčbu tuberkulózy objevily případy reaktivace tuberkulózy. U některých pacientů, kteří byli v minulosti úspěšně léčeni na aktivní tuberkulózu, se během léčby adalimumabem znovu rozvinula aktivní tuberkulóza.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby přípravkem Idacio nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

U pacientů používajících adalimumab byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních fungálních infekcí. Tyto infekce nebyly u pacientů užívajících TNF-antagonisty vždy rozpoznány, což mělo za následek opožděné nasazení vhodné léčby a v některých případech vedlo až k fatálnímu zakončení.

U pacientů, u nichž se rozvinou známky a příznaky, jako je horečka, malátnost, úbytek hmotnosti, pocení, kašel, dyspnoe a/nebo plicní infiltráty či jiné závažné systémové onemocnění s nebo bez doprovodného šoku, je třeba pomýšlet na možnost invazivní plísňové infekce; používání přípravku Idacio by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů by mělo být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

Reaktivace hepatitis B

Reaktivace hepatitis B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru (tedy surface antigen pozitivní). Některé z případů byly fatální. Pacienti by měli být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započetím léčby přípravkem Idacio. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitis B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitis B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Idacio, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje, vypovídající o léčbě pacientů, nositelů HBV, kombinací TNF- antagonisty a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Idacio vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Idacio u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nebo periferního nervového systému; pokud se některá z uvedených poruch objeví, je třeba zvážit vysazení přípravku Idacio. Je známo, že existuje spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Idacio a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při podávání adalimumabu v klinických studiích byly závažné alergické reakce, spojené s jeho podáním, pozorovány pouze vzácně. V klinických studiích s adalimumabem se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Hlášení z praxe uvádějí výskyt závažných alergických reakcí, včetně anafylaxe, po podání adalimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Idacio a zahájená příslušná léčba.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem, nebylo prokázáno snížení hypersenzitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T, B a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. V postmarketingovém období byly u pacientů léčených TNF-antagonisty hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce

aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukemie, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukemie a jiných maligních onemocnění.

V postmarketingovém období byly u dětí, adolescentů a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v ≤ 18 letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a adolescentů léčených TNF-blokátory nelze vyloučit.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresívním průběhem onemocnění a je obvykle fatální. Některé z těchto T-buněčných lymfomů, spojované s adalimumabem, se vyskytly u mladých pacientů léčených současně azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem pro zánětlivé střevní onemocnění. Možné riziko kombinace azathioprinu nebo 6-merkaptopurinu a adalimumabu je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Idacio vyloučit (viz bod 4.8).

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by léčba adalimumabem dále pokračovala i u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Idacio u těchto pacientů (viz bod 4.8).

Všechny pacienty, zvláště pacienty s anamnézou rozsáhlé imunosupresivní léčby nebo pacienty s psoriázou, kteří byli v minulosti léčeni Psoralen a ultrafialové záření A (PUVA), je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Idacio. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně adalimumabu, byl také hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkellových buněk (viz bod 4.8).

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u paci entů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli v minulosti těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoli TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž existuje riziko pro vznik dysplázie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), u kterých se v minulosti vyskytla dysplázie nebo kolorektální karcinom, by měli být vyšetřeni na možný rozvoj dysplázie nebo kolorektálního karcinomu ještě před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech v jejím průběhu. Toto vyšetření má, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsii.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anemie. U adalimumabu byly hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Idacio vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby přípravkem Idacio.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a třísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnicemi ještě před zahájením léčby adalimumabem.

Pacienti léčení adalimumabem mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) se nedoporučuje u dětí, které byly adalimumabu vystaveny *in utero*, a to po dobu 5 měsíců od poslední dávky adalimumabu, jež byla matce během těhotenství podána.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených adalimumabem. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Idacio podávat s opatrností. Přípravek Idacio je kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Idacio ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Idacio může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby adalimumabem na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Idacio vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Idacio nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry (viz bod 4.5).

Současné používání adalimumabu spolu s jinými biologickými DMARDs (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Chirurgické výkony

U pacientů léčených adalimumabem existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Idacio, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena arthroplastika, existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že adalimumab nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

Starší pacienti

Frekvence závažných infekcí u pacientů ve věku nad 65 let (3,7 %), léčených adalimumabem, byla vyšší než u pacientů ve věku do 65 let (1,5 %). Některé z těchto infekcí měly fatální zakončení. Při léčbě starších pacientů je zapotřebí věnovat obzvláštní pozornost riziku vzniku infekcí.

Pediatrická populace

Viz Očkování výše.

Pomocné látky se známým účinkem
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodiku v 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adalimumab byl studován u pacientů s revmatoidní artritidou polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl adalimumab podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání adalimumabu v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

Kombinovat přípravek Idacio s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat přípravek Idacio s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Idacio.

Těhotenství

Z velkého počtu přibližně 2 100 do konce gravidity prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno adalimumabem v 1. trimestru, nevyplývá zvýšené riziko vrozených malformací u novorozence.
Do prospektivního kohortového registru bylo zařazeno 257 žen s revmatoidní artritidou (RA) nebo Crohnovou chorobou (CD) léčených adalimumabem alespoň během prvního trimestru a 120 žen s RA nebo CD neléčených adalimumabem. Primárním cílovým parametrem byla prevalence vrozených vad. Míra těhotenství ukončená alespoň jedním porodem živého dítěte s významnou vrozenou vadou byla 6/69 (8,7 %) u žen léčených adalimumabem s RA a 5/74 (6,8 %) u neléčených žen s RA (neupravená OR 1,31, 95% CI 0,38–4,52) a 16/152 (10,5 %) u žen léčených adalimumabem s CD a 3/32 (9,4 %) u neléčených žen s CD (neupravená OR 1,14, 95% CI 0,31–4,16). Upravená OR (vypočtená pro rozdíly při výchozím stavu) byla 1,10 (95% CI 0,45–2,73) s kombinací RA a CD. Mezi sekundárními cílovými parametry (spontánní potraty, menší vrozené vady, předčasný porod, porod s vážnými nebo oportunními infekcemi) nebyly hlášeny žádné výrazné rozdíly mezi ženami léčenými adalimumabem a neléčenými ženami, a zároveň nebyly hlášeny žádné porody mrtvého plodu nebo maligní stavy.

Interpretace údajů může být ovlivněna metodologickými limity studie, včetně malé velikosti sledovaného souboru pacientek a nerandomizovaného designu studie.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNFα ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Adalimumab může přecházet přes placentu do séra dětí narozeným matkám, které byly v těhotenství adalimumabem léčeny. V důsledku toho mohou být tyto děti náchylnější k infekcím. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, které byly *in utero* adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala.

Kojení

Z omezených (limitovaných) informací v publikované literatuře vyplývá, že adalimumab je vylučován do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích s přítomností adalimumabu v mateřském mléce v koncentracích od 0,1 % do 1 % sérové hladiny matky. Při perorálním podávání protein imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze přípravek Idacio podávat během kojení.

Fertilita

Preklinické studie zaměřené na vliv adalimumabu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Idacio může mít podružný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Idacio se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v kontrolovaných a otevřených pivotních studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou, pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou a pacienty s hidradenitis suppurativa a uveitidou. Pivotní kontrolované studie zahrnovaly 6 089 pacientů léčených adalimumabem a 3 801 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojitě zaslepené kontrolované části klíčových studií, byl 5,9 % pacientů léčených adalimumabem a 5,4 % u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako je nasofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolest hlavy a muskuloskeletální bolest.

U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. TNF antagonisté, jako například adalimumab, ovlivňují imunitní systém a jejich užití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení.

U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukemie, lymfomů a Hepatosplenický T-buněčný lymfom (HSTCL)).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunitní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anemie, centrálních a periferních demyelinizačních chorob, případy lupus erythematodes a stavů podobných lupusu a Stevensův-Johnsonův syndrom.

Pediatrická populace

Obecně byly nežádoucí účinky u pediatrických pacientů, pokud jde o typ a četnost výskytu, podobné těm, které byly pozorovány u dospělých pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na zkušenosti z klinických studií a z období postmarketingu, účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a frekvence výskytu v Tabulce 7 níže: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 do < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 do < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Jsou zde zahrnuty účinky, které se, napříč jednotlivými indikacemi, vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabulka 7
Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy, bronchitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy achřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykózy), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy),

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
		oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida[1)]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukemie[1)]
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom[1)] karcinom z Merkellových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže)[1)] Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anemie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitida
	Vzácné	Anaphylaxe[1)]
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení lipidů
	Časté	Hypokalemie, zvýšená hladina kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie,

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
		dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda[1)], třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom)[1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otok oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu[1)], arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromoflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe,

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
		kašel
	Méně časté	Plicní embolie,[1)] intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek[1)]
	Vzácné	Plicní fibróza[1)]
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva[1)]
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení hodnot jaterních enzymů
	Méně časté	Cholecystitida a cholelithiáza, steatóza jater, zvýšená hladina bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B[1)], autoimunitní hepatitida[1)]
	Není známo	Selhání jater[1)]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy)[1)], urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie[1)], pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Vzácné	Erythema multiforme[1)], Stevensův-Johnsonův syndrom[1)], angioedém[1)], kožní vaskulitida[1)], lichenoidní kožní reakce[1)]
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy[1)]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematodes
	Vzácné	Lupus-like syndrom[1)]
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie[1)]
	Méně časté	Zánět
Vyšetření *	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti[2)]
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

* další informace lze nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

[1)] včetně údajů ze spontánního hlášení

[2)] Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty se v případě adalimumabu pohybovala od 0,3 do 1,0 kg v indikacích pro dospělé v porovnání s (mínus) -0,4 kg až 0,4 kg v případě placeba

během léčby po dobu 4–6 měsíců. Zvýšení tělesné hmotnosti o 5–6 kg bylo pozorováno rovněž v dlouhodobých prodloužených studiích, které nezahrnovaly kontrolní skupinu, s průměrnou expozicí přípravku přibližně 1–2 roky, zejména u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Mechanismus tohoto účinku není jasný, mohl by však souviset s protizánětlivým účinkem adalimumabu.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostní profil u pacientů s hidradenitis suppurativa léčených adalimumabem jednou týdně byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Uveitida

Bezpečnostní profil u pacientů s uveitidou léčených adalimumabem jednou za dva týdny byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

V klíčových kontrolovaných studiích se u 12,9 % dětských a dospělých pacientů léčených adalimumabem vyvinuly reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) v porovnání se 7,2 % pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

V klíčových kontrolovaných studiích se u dětských a dospělých pacientů léčených adalimumabem vyskytla infekce ve frekvenci 1,51 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,46 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o nazofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích a sinusitidu. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě adalimumabem.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených adalimumabem činil 0,04 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých i pediatrických pacientů s adalimumabem byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, kt eré se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná nebo mimoplicní histoplasmóza, blastocystóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 93 pediatrických pacientů při expozici 65,3 pacientoroků v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

V průběhu kontrolovaného období klíčových klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 443 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období těchto studií a probíhající a ukončené otevřené rozšířené fáze studií s průměrnou délkou trvání přibližně 3,3 let, zahrnující 6 427 pacientů a více než 26 439 pacientoroků léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 8,5 na 1 000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1 000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1 000 pacientoroků.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003 do prosince 2010, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech hlášených malignit přibližně 2,7 na 1 000 pacientoroků léčby. Hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,3 na 1 000 pacientoroků léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné postmarketingové případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky v různých časových intervalech studií I–V s revmatoidní artritidou. V těchto studiích byly u 11,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 8,1 % pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3 441 nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem, zaměřených na revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu, se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 3,7 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 4 do 17 let a entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let se objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,3 % pacientů léčených v kontrolní skupině. Ve většině případů se zvýšení ALT vyskytlo při současném podávání

methotrexátu. Žádné zvýšení ALT ≥ 3 x ULN se nevyskytlo ve fázi 3 klinické studie s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až < 4 let.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 52 týdnů objevilo zvýšení ALT
- 3 x ULN u 0,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,9 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvou udržovacích dávkovacích režimů upravených dle hmotnosti po hmotnostně upravené indukční léčbě do 52 týdnů léčby, se objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 2,6 % (5 ze 192) pacientů, z nichž 4 byli vystaveni současné léčbě imunosupresiv.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s ložiskovou psoriázou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 12 do 24 týdnů objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT ≥ 3 x ULN se nevyskytlo v klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, následované 40 mg jednou týdně počínaje týdnem 4) u pacientů s hidradenitis suppurativa se sledovanou dobou trvání v rozmezí od 12 do 16 týdnů se objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 80 mg v týdnu 0, následované 40 mg jednou za dva týdny počínaje týdnem 1) se u dospělých pacientů s uveitidou léčených až po dobu 80 týdnů se střední expozicí 166,5 dne v případě terapie adalimumabem a 105,0 dne v případě terapie kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientů léčených adalimumabem a u 2,4 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolované klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou (N=93), která hodnotila účinnost a bezpečnost udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý druhý týden (N=31) a udržovací dávka 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden (N=32) po indukční dávce upravené podle tělesné hmotnosti 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (N=63) nebo indukční dávka 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (N=30), objevilo se zvýšení ALT ≥3 x ULN u 1,1% (1/93) pacientů.

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatičtí a ve většině případů bylo zvýšení ALT přechodné a vymizelo s pokračováním léčby. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, jimž byl podáván adalimumab, hlášeny případy selhání jater, stejně jako případy méně závažných poruch jater, které mohou selhání jater předcházet, jako je hepatitida, včetně autoimunitní hepatitidy.

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

Ve studiích s Crohnovou chorobou byla u dospělých pacientů léčených kombinací adalimumabu spolu s azathioprinem/6-merkaptopurinem pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze adalimumabem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg, což je přibližně 15násobek doporučené dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-α),

ATC kód: L04AB04

Přípravek Idacio je biosimilární léčivý přípravek. Bližší informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk.

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC_{50} 0,1–0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě adalimumabem byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání adalimumabu byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených adalimumabem obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Rychlý pokles hladin CRP během léčby adalimumabem byl také pozorován u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a hidradenitis suppurativa. U pacientů s Crohnovou chorobou bylo také pozorováno snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, což zahrnovalo i významný pokles exprese TNFα. Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení pacientů léčených adalimumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců.

Ve studii RA I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg (10 mg v případě

nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10–25 mg methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii RA II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné chorobu modifikující antirevmatické léky.

Ve studii RA III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a u kterých nebyla odpověď na léčbu methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg dostatečná nebo v případě nesnášenlivosti methotrexátu v dávce 10 mg týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placeba jednou týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala adalimumab 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena 40 mg adalimumabu každý druhý týden, přičemž v týdnu bez podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Po ukončení prvních 52 týdnů bylo 457 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týden po dobu až 10 let.

Studie RA IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali chorobu modifikující antirevmatické léky, i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placeba každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie RA V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až výrazně aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost adalimumabu podávaného každý druhý týden/v kombinované terapii s methotrexátem, adalimumabu 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení známek a příznaků a rychlost progrese poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů. Po ukončení prvních 104 týdnů bylo 497 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze, ve které bylo 40 mg adalimumabu podáváno každý druhý týden po dobu 10 let.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpověď ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpověď ACR 50 v týdnu. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progrese onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla take primární výsledný ukazatel změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpověď ACR 20, 50 a 70, bylo ve studiích RA I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8
ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích
(Procento pacientů)

Odpověď	Studie RA I[a]**		Studie RA II[a]**		Studie RA 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 měsíců	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 měsíců	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 měsíců	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

[a] Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnů
[b] adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden
[c] MTX = methotrexát
** p < 0,01, adalimumab versus placebo

Ve studiích RA I–IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). Ve studii RA III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

V otevřené prodloužené studii fáze 3 s revmatoidní artritidou si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela odpověď v trvání až 10 let. Z celkového počtu 207 pacientů, kteří byli randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z celkového počtu 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79 %) odpovědi ACR 20, 56 pacientů (69,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

Ve studii RA IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených adalimumabem a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou (p < 0,001).

Ve studiích RA I-IV dosáhli pacienti léčení adalimumabem statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii RA V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni methotrexátem, vedla kombinovaná léčba adalimumabem a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie adalimumabem v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 9).

Tabulka 9
Odpověď ACR ve studii RA V
(Procento pacientů)

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

Týden 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.
[b] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.
[c] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byly odpovědi ACR na léčbu zachovány po dobu až 10 let. Z 542 pacientů, kteří byli randomizováni na léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden, pokračovalo 170 pacientů v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmi dosáhlo 154 pacientů (90,6 %) odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

V týdnu 52 dosáhlo 42,9 % pacientů léčených kombinací adalimumab/methotrexát klinickou remisi (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem (p< 0,001) a monoterapie adalimumabem (p< 0,001) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná (p=0,447).
Ze 342 subjektů, které se účastnily otevřené prodloužené fáze studie a byly randomizovány na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, 171 pacientů dokončilo 10 let léčby adalimumabem. Z těchto pacientů dosáhlo remise po 10 letech 109 subjektů (63,7 %).

RTG odpověď

Ve studii RA III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených adalimumabem bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (Total Sharp Score, TSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progrese v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 10).

Snížení stupně progrese strukturálního poškození u části pacientů v otevřené prodloužení RA studii III přetrvává po dobu 8 a 10 let. Po 8 letech bylo 81 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. U 48 z těchto pacientů nedošlo k progresi strukturálního poškození, což bylo definováno jako 0,5 či nižší změna hodnoty mTSS v porovnání s výchozím stavem. Po 10 letech 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden bylo radiograficky zhodnoceno. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progrese strukturálního poškození, definovaná jako změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem.

Tabulka 10
Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týden	Placebo/MTX-Adalimumab/MTX (95% interval spolehlivosti[b])	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Skóre erozí	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] methotrexát

[b] 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem
[c] na základě analýzy pořadí
[d] zúžení kloubní štěrbiny (JNS)

Ve studii RA V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 11).

Tabulka 11
Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii RA V

	MTX n=257 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab n=274 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab/MTX n=268 (95% interval spolehlivosti)	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 eroze	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	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 pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.
[b] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.
[c] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progrese (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu ≤ 0,5) významně vyšší při kombinované terapii adalimumab/methotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4 %, resp. 33,5 %, p<0,001) a monoterapií adalimumabem (50,7 %, p<0,002, resp. 44,5 %, p<0,001).

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byla v desátém roce průměrná změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu 10,8, 9,2 a 3,9 u pacientů původně randomizovaných na léčbu methotrexátem v monoterapii, adalimumabem v monoterapii a adalimumabem v kombinaci s methotrexátem. Odpovídající poměry pacientů bez radiografické progrese byly 31,3 %, 23,7 % a 36,7 %.

Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Quesionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii RA III. U všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii RA III byly pozorovány stejné výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36) u všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únava (studie RA I, III, IV), byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii RA III se u většiny subjektů, které dosáhly zlepšení fyzických funkcí a pokračovaly v léčbě, udrželo zlepšení až do týdne 520 (120 měsíců) nezaslepené fáze studie. Zlepšení kvality

života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii RA V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší (p<0,001) při kombinované léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem a monoterapií adalimumabem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne. Mezi 250 subjekty, které dokončily otevřenou prodlouženou fázi studie RA V, bylo po dobu 10 let léčby zachováno zlepšení fyzických funkcí.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Adalimumab 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích 393 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou, u nichž nebyla dostatečná odpověď na konvenční terapii (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo u všech skupin 6,3). Studie trvaly 24 týdnů. 79 pacientů (20,1 %) bylo léčeno současně chorobu modifikujícími antirevmatiky a 37 pacientů (9,4 %) glukokortikoidy. Po zaslepené fázi následovala otevřená fáze, během níž pacienti dostávali přípravek adalimumab 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 28 týdnů. Subjekty hodnocení (n=215, 54 %), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS 20, byly předčasně zařazeny do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávaly subkutánně 40 mg adalimumabu a byly poté v dvojitě zaslepených statistických analýzách považovány za na léčbu neodpovídající.

V rozsáhlejší studii AS I s 315 pacienty výsledky prokázaly statisticky signifikantní zlepšení symptomů ankylozující spondylitidy u pacientů léčených adalimumabem ve srovnání s placebem. Signifikantní odpověď byla poprvé pozorována v týdnu 2 a přetrvávala až do týdne 24 (tabulka 12).

Tabulka 12
Účinné odpovědi v placebem kontrolované studii s ankylozující spondylitidou – studie AS I
Redukce symptomů

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

***,** Statisticky signifikantní při p < 0,001, < 0,01 pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem v týdnech 2, 12 a 24
[a] Stanovení stupně ankylozující spondylitidy (Assessments in Ankylosing Spondylitis)
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti léčeni adalimumabem vykazovali signifikantně významnější zlepšení v týdnu 12, které přetrvávalo až do týdne 24, a to v obou dotaznících SF36 i v ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire – dotazník kvality života pacientů s ankylozující spondylitidou).

Obdobné tendence (ne všechny statisticky signifikantní) byly pozorovány v menší randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii AS u 82 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I hodnotila pacienty s aktivní nr-axSpA. Studie nr-axSpA II byla studie s vysazením léčby u pacientů s aktivní nr-axSpA, kteří dosáhli remise během otevřené léčby adalimumabem.

Studie nr-axSpA I

Ve studii nr -axSpA I byl adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden hodnocen u 185 pacientů v jedné 12 týdnů trvající randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo 6,4 u pacientů léčených adalimumabem a 6,5 u pacientů na placebu), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi nebo netolerovali ≥ 1 NSAID nebo jsou u nich NSAIDs kontraindikovány.

Ve výchozím stavu bylo třicet tři pacientů (18 %) současně léčeno chorobu modifikujícími antirevmatiky a 146 (79 %) pacientů bylo léčeno NSAID. Po dvojitě zaslepeném období následovala otevřená fáze, během níž byl pacientům podáván adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 144 týdnů. Výsledky v týdnu 12 prokázaly statisticky signifikantní zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s placebem (tabulka 13).

Tabulka 13
Účinnost u placebem kontrolované studie nr-axSpA I

Odpovědi v týdnu 12 – dvojitě zaslepeno	**Placebo N=94**	**Adalimumab N=91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS částečná remise	5 %	16 %*
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivní onemocnění	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI sakroiliakální klouby[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI páteř[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Assessment of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] střední hodnota v porovnání s výchozí hodnotou
[e] n=91 placebo a n=87 adalimumab
[f] vysoká citlivost C-reaktivního proteinu (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
***, **, * Statisticky signifikantní při p < 0,001, < 0,01 a < 0,05, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

V otevřené fázi prodloužené studie bylo zlepšení příznaků a symptomů udrženo při léčbě adalimumabem do týdne 156.

Inhibice zánětu

U pacientů léčených adalimumabem do týdne 156, resp. týdne 104, bylo udrženo významné zlepšení příznaků zánětu měřených hs-CRP a MRI u obou sakroiliakálních kloubů a páteře.

Kvalita života a tělesné funkce

Otázka kvality života a tělesných funkcí v závislosti na zdraví byla hodnocena prostřednictvím dotazníků HAQ-S a SF-36. Adalimumab prokázal statisticky signifikantně vyšší zlepšení v celkovém skóre HAQ-S a ve skóre tělesných funkcí (Physical Component Score, PCS) dotazníku SF-36 při porovnání výchozího stavu s týdnem 12 v porovnání s placebem. Během otevřené fáze prodloužené studie bylo udrženo zlepšení kvality života a tělesných funkcí do týdne 156.

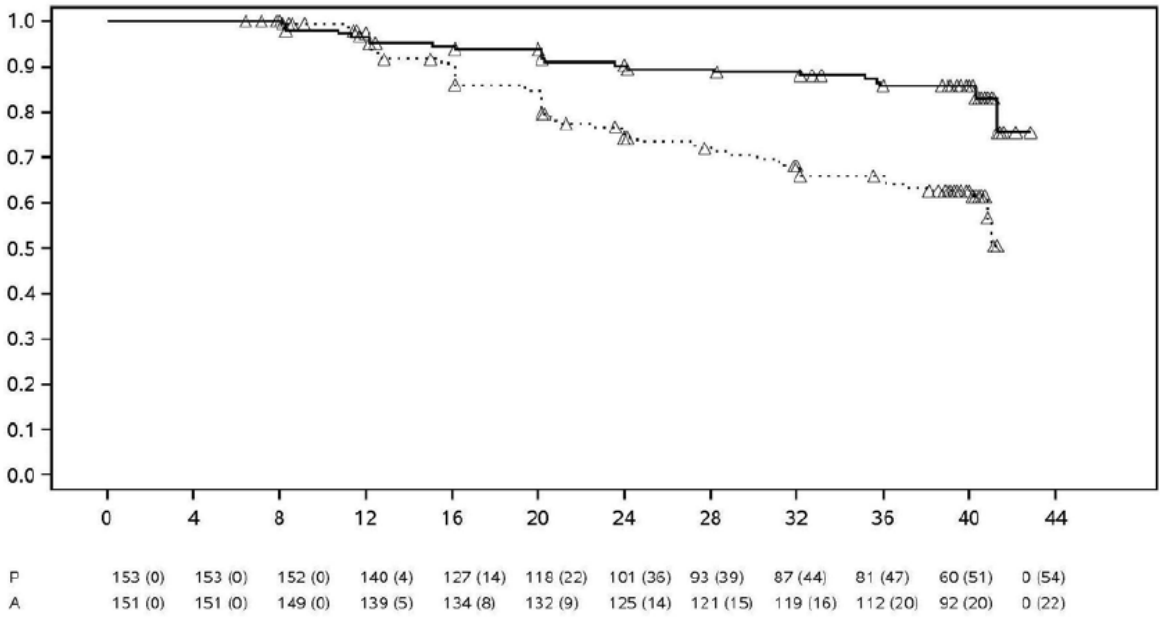
Studie nr-axSpA II

673 pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrná výchozí aktivita onemocnění [BASDAI] byla 7,0) s nedostatečnou odpovědí na ≥ 2 NSAID nebo intolerancí či kontraindikací NSAID bylo zařazeno do otevřené fáze studie nr-axSpA II, během které dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týden po dobu 28 týdnů.

Tito pacienti měli také objektivní průkaz zánětu sakroiliakálních kloubů nebo páteře na MRI nebo zvýšenou hladinu hs-CRP. Pacienti, kteří dostáhli trvalé remise po dobu nejméně 12 týdnů (N=305) (ASDAS < 1,3 v týdnech 16, 20, 24 a 28) během otevřené fáze, byli pak randomizováni buď na pokračování léčby adalimumabem 40 mg každý druhý týden (N=152), nebo na placebo (N=153) po dobu dalších 40 týdnů ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi (celková doba trvání studie 68 týdnů). Pacienti, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojitě zaslepené fáze, mohli dostávat záchrannou léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu nejméně 12 týdnů.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí do týdne 68 studie. Vzplanutí bylo definováno jako ASDAS ≥ 2,1 při dvou po sobě jdoucích návštěvách s odstupem čtyř týdnů. U většího podílu pacientů na léčbě adalimumabem nedošlo ke vzplanutí onemocnění během dvojitě zaslepené fáze při porovnání s pacienty na placebu (70,4 % vs. 47,1 %, p<0,001) (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do vzplanutí ve studii nr-axSpA II



Poznámka: P = Placebo (počet s rizikem (vzplanutí)); A = Adalimumab (počet s rizikem (vzplanutí)).

Z 68 pacientů ve skupině přiřazené do vysazení léčby, u kterých došlo ke vzplanutí, dokončilo 12 týdnů záchranné léčby adalimumabem 65 pacientů, z nichž 37 (56,9 %) se dostalo znovu do remise (ASDAS < 1,3) po 12 týdnech opětovného zahájení otevřené léčby.

Do týdne 68 vykazovali pacienti, kteří byli kontinuálně léčeni přípravkem Idacio, statisticky větší zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA v porovnání s pacienty, kteří byli přiřazeni do vysazení léčby během dvojitě zaslepené fáze studie (tabulka 14).

Tabulka 14
Účinnost v placebem kontrolované fázi studie nr-axSpA II

Dvojitě zaslepená odpověď v týdnu 68	**Placebo N=153**	**Adalimumab N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b] 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] částečná remise	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] neaktivní onemocnění	33,3 %	57,2 %***
Částečné vzplanutí[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] Assessment of SpondyloArthritis international Society, stanovení stupně AS
[b] Výchozí stav je definován jako otevřený výchozí stav, kdy mají pacienti aktivní onemocnění.
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Částečné vzplanutí je definováno jako ASDAS ≥ 1,3, ale < 2,1 při 2 po sobě jdoucích návštěvách.
***, ** Statisticky významné při p< 0,001 a < 0,01, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

Psoriatická artritida

Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden byl studován u pacientů se střední a výraznou aktivitou psoriatické artritidy ve dvou placebem kontrolovaných studiích PsA I a II. Ve studii PsA I, která trvala 24 týdnů, bylo léčeno 313 dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na nesteroidní antirevmatika a z nich přibližně 50 % užívalo methotrexát. Ve studii PsA II, která trvala 12 týdnů, bylo léčeno 100 pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu DMARD. V průběhu dokončování obou studií bylo 383 pacientů zahrnuto do otevřené prodloužené fáze studie, kdy používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

Pro malý počet studovaných pacientů s psoriatickou artropatií podobnou ankylozující spondylitidě nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti přípravku Idacio.

Tabulka 15
Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou(Procento pacientů)

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

*** p<0,001 pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem
* p<0,05 pro všechna porovnání mezi adalimumabem placebem
N/A neuplatňuje se

ACR odpověď ve studii PsA I byla obdobná při současné léčbě methotrexátem jako odpověď bez léčby touto látkou.
ACR odpovědi přetrvávaly v otevřené prodloužené fázi studie po dobu 136 týdnů.

Radiografické změny byly hodnoceny ve studii s psoriatickou artritidou. Radiografie rukou, zápěstí a chodidel byly provedeny ve výchozím stavu a v týdnu 24 v průběhu dvojitě zaslepeného období, kdy pacienti používali buď adalimumab nebo placebo a poté v týdnu 48, kdy všichni pacienti přešli do otevřené fáze a používali adalimumab. Bylo použito modifikované celkové Sharpovo skóre (mTSS), které zahrnovalo distální interfalangeální klouby (tedy nikoli identické s TSS, které bylo použito u revmatoidní artritidy).

Léčba adalimumabem snížila, v porovnání s léčbou placebem, rychlost progrese poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno jako změna oproti výchozímu mTSS (průměr ± SD) 0,8 ± 2,5 ve skupině léčené placebem (v týdnu 24) v porovnání s 0,0 ± 1,9; (<0,001) ve skupině léčené adalimumabem (v týdnu 48).

Ze subjektů bez radiografické progrese oproti výchozímu stavu do týdne 48 (n=102), léčených adalimumabem, 84 % nadále nevykazovalo radiografickou progresi v průběhu 144 týdnů léčby. Pacienti léčení adalimumabem vykazovali statisticky signifikantní zlepšení fyzických funkcí hodnocených jako HAQ a Short Term Health Survey (SF 36) ve srovnání s placebem v týdnu 24. Zlepšení fyzických funkcí pokračovalo v průběhu otevřené prodloužené fáze studie až do týdne 136.

Psoriáza

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla studována u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou (≥ 10 % tělesného povrchu (BSA) a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 nebo ≥ 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích. 73 % pacientů zahrnutých do psoriatických studií I a II podstoupilo předcházející systémovou léčbu nebo fototerapii. Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla také studována u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a současně s psoriázou na rukou a/nebo chodidlech, kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu, v randomizované, dvojitě zaslepené studii (psoriatická studie III).

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A užívali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti, u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre Physician's Global Assessment (PGA) se pohybovalo od „středně těžkého" (53 % sledovaných subjektů) po „těžké" (41 %) až „velmi těžké" (6 %).

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti methotrexátu a placebu u 271 pacientů. Pacienti užívali placebo a MTX v úvodní dávce 7,5 mg, která se následně zvyšovala až do týdne 12 do maximální dávky 25 mg, nebo používali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následované dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce) po dobu 16 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o porovnání adalimumabu a MTX po této 16týdenní léčbě. Pacientům, kteří užívali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI ≥ 50 v týdnu 8 a/nebo 12, nebyla dávka dále navyšována. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné PASI skóre 19,7 a výchozí PGA skóre se pohybovalo od „mírného" (< 1 %) po „středně těžké" (48 %), „těžké" (46 %) až „velmi těžké" (6 %).

Pacienti, kteří se účastnili celé fáze 2 a fáze 3 psoriatických studií, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, v níž byl adalimumab podáván minimálně po dobu dalších 108 týdnů.
V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz tabulky 16 a 17).

Tabulka 16
Studie Ps I (REVEAL)
Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg každý druhý týden N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čistý/minimální	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot [b] p<0,001, adalimumab vs. placebo		

Tabulka 17
Studie Ps II (CHAMPION)
Výsledky účinnosti za 16 týdnů

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

[a] p<0,001, adalimumab vs. placebo
[b] p<0,001, adalimumab vs. methotrexát
[c] p<0,01, adalimumab vs. placebo
[d] p<0,05, adalimumab vs. methotrexát

V psoriatické studii I došlo u 28 % pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 a byli re-randomizováni na placebo v týdnu 33, ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ (PASI skóre po týdnu 33 a v týdnu 52 nebo před ním, které vyústilo v odpověď PASI < 50 vzhledem k výchozímu stavu s minimálně 6bodovým vzestupem PASI skóre vzhledem k týdnu 33), v porovnání s 5 % těch, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem, p<0,001. Z pacientů, u kterých došlo ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ po re-randomizaci na placebo a kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, došlo u 38 % pacientů (25 z 66) k opětovnému návratu odpovědi PASI 75 po 12 týdnech léčby a u 55 % pacientů (36 z 66) po 24 týdnech léčby.

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené prodloužené fáze studie s adalimumabem. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů jasné nebo minimální úrovně odpovědi v PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo stejné úrovně v PGA. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navyšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo jasné nebo minimální odpovědi v PASI 75 a PGA celkem u 69,9 % v případě PASI 75 a 55,7 % u PGA.

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené fáze studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen. V průběhu období po vysazení se symptomy psoriázy vrátily po čase zpět s průměrnou dobou návratu (pokles v PGA na mírné nebo horší) přibližně 5 měsíců. U žádného z těchto pacientů nedošlo k rebound fenoménu po dobu vysazení léčby. Celkem 76,5 % pacientů (218 z 285), kteří přešli do fáze znovunasazení adalimumabu, mělo po 16 týdnech léčby jasnou nebo minimální úroveň odpovědi v PGA, bez ohledu na to, zda se u nich v průběhu období, kdy byl lék vysazen, objevil relaps (u 69,1 % [123 z 178] se objevil relaps a 88,8 % [95 ze 107] bylo v tomto období bez relapsu). V průběhu doby po znovunasazení léčby byl pozorován podobný bezpečnostní profil jako v období před vysazením léčby.

Významné zlepšení v týdnu 16 oproti výchozímu stavu v porovnání s léčbou placebem (studie I a II) a MTX (studie II) bylo prokázáno v DLQI (Dermatology Life Quality Index). Ve studii I došlo také k významnému zlepšení fyzické a mentální části celkového skóre SF-36 v porovnání s placebem.

V otevřené prodloužené studii u pacientů, u nichž byla z důvodu odpovědi PASI pod 50 % dávka zvýšena ze 40 mg každý druhý týden na 40 mg týdně, dosáhlo opětovného návratu odpovědi PASI 75 celkem 26,4 % pacientů (92 z 349) v týdnu 12 a 37,8 % (132 z 349) v týdnu 24.

Psoriatická studie III (Reach) srovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu v porovnání

s placebem u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukou a/nebo chodidlech. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, po níž následovala dávka 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V týdnu 16 významně větší část pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, dosáhla PGA skóre (Physician´s Global Assessment) „čisté“ nebo „téměř čisté“ pro ruce a/nebo chodidla ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (30,6 % versus 4,3 %, resp. [P = 0,014]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebu u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby adalimumabem po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician´s Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) (viz tabulka 18). Léčba adalimumabem byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže (BSA ≥ 10 % (60 % pacientů) a BSA < 10 % a ≥ 5 % (40 % pacientů)).

Tabulka 18
Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

Primární cílový parametr	Týden 16 Placebem kontrolovaná		Týden 26 Placebem kontrolovaná		Týden 52 Otevřená
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden N=109	Adalimumab 40 mg každý druhý týden N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čistý/minimální a ≥ 2stupňové zlepšení (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumab vs. placebo

U pacientů léčených adalimumabem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení v týdnu 26 ve srovnání s placebem v DLQI.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích a v otevřené prodloužené studii u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou hidradenitis suppurativa (HS), kteří netolerovali, měli kontraindikace nebo nedostatečnou odpověď na nejméně 3 měsíce trvající systémovou léčbu antibiotiky. Pacienti ve studii HS-I a HS-II měli stupeň onemocnění II nebo III podle klasifikace Hurley s nejméně 3 abscesy nebo zánětlivými ložisky.

Studie HS-I (PIONEER I) hodnotila 307 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. Během studie nebyla dovolena současná léčba antibiotiky. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, byli ve fázi B převedeni na adalimumab 40 mg jednou týdně.

Studie HS-II (PIONEER II) hodnotila 326 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. 19,3 % pacientů kontinuálně pokračovalo během

studie v perorální antibiotické léčbě. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, dostávali placebo i ve fázi B.

Pacienti, kteří se účastnili studií HS-I a HS-II, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, ve které byl adalimumab 40 mg podáván jednou týdně. Průměrná expozice v celé populaci užívající adalimumab byla 762 dnů. Ve všech 3 studiích pacienti denně prováděli lokální antiseptické ošetření.

Klinická odpověď

Redukce zánětlivých lézí a prevence zhoršení abscesů a píštělí s výtokem byly posuzovány za použití klinické odpovědi „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR; minimálně 50% snížení v celkovém počtu abscesů a zánětlivých nodulů s nezvýšením počtu abscesů a nezvýšením počtu píštělí s výtokem proti výchozím hodnotám). Snížení bolesti kůže spojené s HS bylo posuzováno za použití číselné škály (Numeric Rating Scale) u pacientů, kteří vstoupili do studie s počáteční bodovou hodnotou 3 nebo větší na 11 bodové škále.

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených adalimumabem versus placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II klinicky relevantní snížení bolesti kůže spojené s HS (viz tabulka 19). U pacientů léčených adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

Tabulka 19: Výsledky účinnosti v týdnu 12, Studie HS I a II

	HS Studie I		**HS Studie II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg jednou týdně**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg jednou týdně**
Klinická odpověď „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥ 30% snížení bolesti kůže[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***

* $P < 0,05$, ***$P < 0,001$, adalimumab versus placebo

[a] U všech randomizovaných pacientů

[b] U pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS ≥ 3, na podkladě číselné škály 0–10; 0 = žádná bolest kůže, 10 = bolest kůže tak velká, jak si jen lze představit

Léčba adalimumabem 40 mg jednou týdně významně snížila riziko zhoršení abscesů a píštělí s výtokem. Přibližně dvakrát větší část pacientů ve skupině placeba během prvních 12 týdnů trvání studie HS-I a HS -II, ve srovnání s pacienty ve skupině s adalimumabem, pocítila zhoršení abscesů (23,0 % vs. 11,4 %, resp.) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %, resp.).

Větší zlepšení v týdnu 12 oproti výchozím hodnotám ve srovnání s placebem bylo demonstrováno v kvalitě života týkající se zdraví a specificky kůže, dle měření Dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index DLQI; Studie HS-I a HS -II), celkovou spokojeností pacienta s léčivým přípravkem, dle měření Dotazníku spokojenosti s léčbou (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; Studie HS-I a HS-II) a fyzickým zdravím dle měření skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary) SF-36 (Studie HS-I).

U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem jednou týdně, než

u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 20).

Tabulka 20: Poměr pacientů[a], kteří dosáhli HiSCR[b] v týdnech 24 a 36 po opětovném přeřazení léčby adalimumabem týdně v týdnu 12

	Placebo (ukončení léčby) N = 73	**Adalimumab 40 mg každý druhý týden N = 70**	**Adalimumab 40 mg jednou týdně N = 70**
Týden 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Týden 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.
[b] U pacientů vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započteni jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu.

U pacientů, kteří měli alespoň částečnou odpověď na léčbu v týdnu 12 a kteří dostávali kontinuálně léčbu adalimumabem jednou týdně, byla v týdnu 48 hodnota HiSCR 68,3 % a v týdnu 96 byla 65,1 %. Při dlouhodobější léčbě adalimumabem v dávce 40 mg jednou týdně po dobu 96 týdnů nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy.

U pacientů, u kterých byla léčba adalimumabem přerušena v týdnu 12 ve studiích HS-I a HS-II, se hodnoty HiSCR 12 týdnů po opětovném nasazení adalimumabu 40 mg jednou týdně vrátily na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %).

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 80 % pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, studii CD I (CLASSIC I) a studii CD II (GAIN). Ve studii CD I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF-antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin; pacienti užívající placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg týdnu 2. Ve studii CD II bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy používali buď adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazení, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CD III (CHARM). V nezaslepené fázi studie CD používalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy používali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI ≥ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 21.

Tabulka 21
Indukce klinické remise a odpovědí
(Procento pacientů)

	Studie CD I: Pacienti dosud neléčení infliximabem			**Studie CD II: Pacienti dříve léčení infliximabem**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Týden 4					
Klinická remise	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinická odpověď (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo
* p < 0,001
** p < 0,01

U obou úvodních dávkovacích schémat, u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CD III dosáhlo v týdnu 4 58 % pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48 % už dříve vystaveno antagonistům TNF. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 22.

Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

Počet hospitalizací a chirurgických zákroků, spojených s tímto onemocněním, byl v týdnu 56 statisticky signifikantně snížen u pacientů používajících adalimumab v porovnání s placebem.

Tabulka 22
Přetrvávání klinické remise a odpovědi
(Procento pacientů)

	Placebo	**Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden**	**Adalimumab v dávce 40 mg týdně**
Týden 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinická remise	17%	40%*	47%*
Klinická odpověď (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Týden 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinická remise	12%	36%*	41%*
Klinická odpověď (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo
** p < 0,02 párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo
[a] u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených adalimumabem, ve srovnání s 30 % pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4, profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po 12 týdnu nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

117 z 276 pacientů účastnících se studie CD I a 272 ze 777 pacientů účastnících se studie CD II a III pokračovalo v používání adalimumabu po dobu minimálně 3 let v otevřené fázi studie. 88 z těchto 117 a 189 z těchto 272 pacientů dospělo ke klinické remisi. Klinická odpověď (CR-100) přetrvávala u 102 pacientů z těchto 117 a u 233 z těchto 272 pacientů.

Kvalita života

Ve studiích CD I a CD II bylo v týdnu 4 u pacientů, randomizovaných do skupin používajících adalimumab v dávce 80/40 mg a 160/80 mg, dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CD III v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost vícenásobného podání adalimumabu byla ověřena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 včetně endoskopického podskóre od 2 do 3) v randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích.

Ve studii UC-I bylo zařazeno 390 pacientů v minulosti antagonisty TNF neléčených (naivních), kteří byli randomizováni do skupin, kdy jim bylo podáváno buď placebo v týdnu 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 40 mg v týdnu 2. Po týdnu 2 dostávali pacienti v obou ramenech s adalimumabem dávku 40 mg každý druhý týden. Klinická remise (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) byla hodnocena v týdnu 8.

Ve studii UC-II dostávalo 248 pacientů dávku 160 mg adalimumabu v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a následně 40 mg každý druhý týden a 246 pacientů dostávalo placebo. U klinických výsledků byla hodnocena indukce remise v týdnu 8 a přetrvávání remise do týdne 52.

Pacienti, u nichž byla léčba zahájena dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosáhli klinické remise v týdnu 8 v signifikantně vyšším procentu v porovnání s placebem, a to jak ve studii UC-I, kde remise dosáhlo 18 % pacientů léčených adalimumabem versus 9 % pacientů léčených placebem (p=0,031), tak ve studii UC-II, kde remise dosáhlo 17 % pacientů léčených adalimumabem versus 9% pacientů léčených placebem (p=0,019). U 21 ze 41 subjektů (51 %), jimž byl ve studii UC-II podáván adalimumab a které dosáhly remise v týdnu 8, bylo dosaženo remise i v týdnu 52.

Výsledky z celé populace studie UC-II jsou zobrazeny v tabulce 23.

Tabulka 23
Odpovědi, remise a slizniční hojení ve studii UC-II
(Procento pacientů)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg každý druhý týden**
Týden 52	**N=246**	**N=248**
Klinická odpověď	18%	30%*
Klinická remise	9%	17%*

Sliziniční hojení	15%	25%*
Remise bez steroidů po ≥ 90 dní [a]	6% (N=140)	13% * (N=150)
Týden 8 a 52		
Udržení odpovědi	12%	24%**
Udržení remise	4%	8%*
Udržení slizničního hojení	11%	19%*

Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1;
Klinická odpověď je snížení oproti výchozímu stavu v Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % plus snížení subskóre rektálního krvácení [RBS] ≥ 1 nebo absolutního RBS 0 nebo 1;
* $p < 0,05$ párovné porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo
** $p < 0,001$ párovné porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo.
[a] Z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy

Z pacientů, u kterých existovala odpověď v týdnu 8, došlo u 47 % k odpovědi, 29 % bylo v remisi, u 41 % došlo ke slizničnímu hojení a 20 % bylo v remisi bez steroidů ≥ 90 dnů v týdnu 52.

Přibližně u 40 % pacientů ve studii UC-II selhala dřívější anti-TNF léčba infliximabem. Účinnost adalimumabu u těchto pacientů byla snížena v porovnání s anti-TNF naivními pacienty. Mezi pacienty, u nichž selhala předchozí anti-TNF terapie, dosáhly v týdnu 52 remise 3 % pacientů na placebu a 10 % pacientů na adalimumabu.

Pacienti ve studiích UC-I a UC-II měli možnost přejít do otevřené dlouhodobé prodloužené studie (UC-III). Po 3 letech terapie adalimumabem pokračovala u 75 % (301 z 402) klinická remise dle částečného Mayo skóre.

Míra hospitalizace

Během 52 týdnů studií UC-I a UC-II byla pozorována nízká míra hospitalizace ze všech příčin a hospitalizace z důvodu UC pro léčebné rameno adalimumabu ve srovnání s placebem. Počet hospitalizací ze všech příčin v léčebné skupině adalimumabu bylo 0,18 na pacienta a rok, vs. 0,26 na pacienta a rok ve skupině placeba a odpovídající počty hospitalizací z důvodu UC byly 0,12 na pacienta a rok vs. 0,22 na pacienta a rok.

Kvalita života

Ve studii UC-II vedla léčba adalimumabem ke zlepšení v IBDQ skóre (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s vyloučením pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (UV I a II). Pacienti dostávali placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované 40 mg podávanými jednou za dva týdny počínaje jeden týden po úvodní dávce. Současné podávání stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva bylo povoleno.

Studie UV I hodnotila 217 pacientů s aktivní uveitidou přetrvávající i přes léčbu kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 60 mg/den). Všichni pacienti dostávali při vstupu do studie dvoutýdenní standardizovanou dávku prednisonu 60 mg/den. Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 15 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Studie UV II hodnotila 226 pacientů s neaktivní uveitidou vyžadující ke kontrole onemocnění výchozí chronickou terapii kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 35 mg/den). Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 19 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo definováno vícesložkovým výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a nejlepší korigované zrakové ostrosti (BCVA).

Pacienti, kteří dokončili studie UV I a UV II, byli vhodní k zařazení do nekontrolované dlouhodobé prodloužení studie s původně plánovanou délkou trvání 78 týdnů. Pacienti mohli používat studijní léčivý přípravek po týdnu 78 až do doby, než byl k dispozici přípravek adalimumab.

Klinická odpověď

Výsledky z obou studií prokázaly statisticky významné snížení rizika selhání léčby u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s pacienty dostávajícími placebo (viz tabulka 24). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 2).

Tabulka 24
Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

Analýza **Léčba**	**N**	**Selhání** **N (%)**	**Střední doba do selhání (měsíce)**	**HR[a]**	**CI 95% pro HR[a]**	**hodnota p[b]**
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

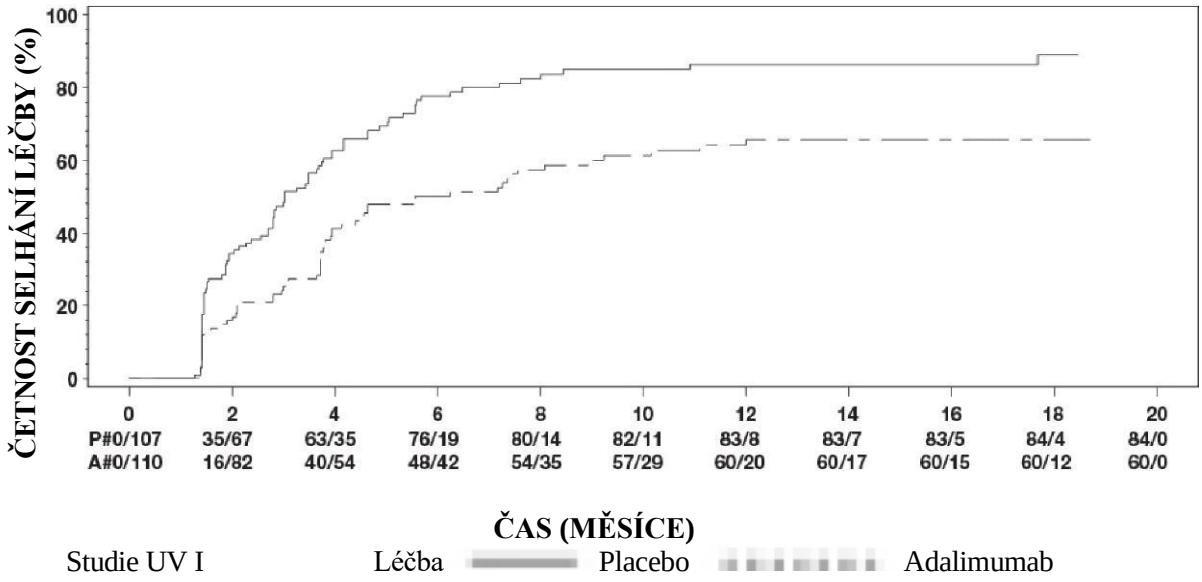
Poznámka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

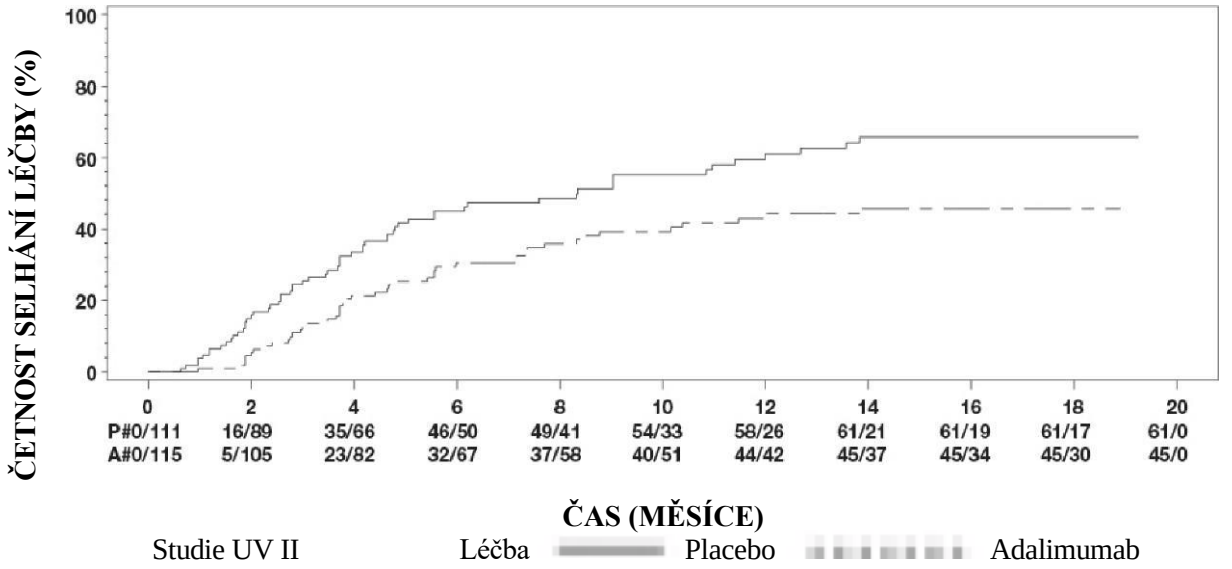
[a] HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik faktorem, jako je léčba.

[b] 2stranná *P* hodnota z log rank testu.

[c] NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových subjektů.

Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 nebo později (studie UV II)





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

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v porovnání s placebem u každého důvodu selhání terapie. Ve studii UV II byly pozorovány statisticky významné rozdíly jen u zrakové ostrosti, ale ostatní důvody byly početně ve prospěch adalimumabu.

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaných dlouhodobých prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. zdůvodu odchylek nebo sekundárních komplikací diabetické retinopatie v důsledku katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů dosáhlo 269 hodnotitelných pacientů 78 týdnů (74%) otevřené léčby adalimumabem. Na základě přístupu pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk ≤ 0,5+, VH stupeň ≤ 0,5+) na současné dávce steroidů 7,5 mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení o < 5 písmen) u 88,6 % očí v týdnu 78. Údaje po týdnu 78 byly obecně v souladu s těmito výsledky, ale počet zařazených subjektů po této době klesl. Celkem z pacientů, kteří

ukončili studii, ji 18 % ukončilo studii z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině podskóre, přičemž ve studii UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán všeobecně u zraku, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II všeobecně u zraku a duševního zdraví. Početně nebylo zlepšení zraku vlivem adalimumabu ve studii UV I pozorováno u barevného vidění a ve studii UV II u barevného vidění, periferního vidění a vidění na blízko.

Imunogenita

Během léčby adalimumabem může dojít k tvorbě protilátek proti adalimumabu.
Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a výskytem nežádoucích účinků neexistuje žádná zjevná korelace.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena ve dvou studiích (pJIA I a pJIA II) u dětí s aktivní polyartikulární nebo polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které trpěly různými typy výskytu JIA (nejčastěji revmatoidní faktor negativní nebo pozitivní polyartritida a rozšířená oligartritida).

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii paralelních skupin u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX byli buď dosud neléčení, nebo jim byl MTX vysazen minimálně dva týdny před zahájením léčby sledovaným přípravkem. Pacienti, kteří zůstali na stabilních dávkách NSAID a prednisonu (≤ 0,2 mg /kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg adalimumabu každé dva týdny po dobu 16 týdnů. Distribuce pacientů podle věku a dále dle toho, zda dostávali minimální, střední nebo maximální dávku v průběhu OL LI fáze studie je znázorněna v tabulce 25.

Tabulka 25
Distribuce pacientů podle věku a dávky adalimumabu, podávané v průběhu OL LI fáze

Skupina dle věku	Počet pacientů ve výchozím stavu n (%)	Minimální, střední a maximální dávka
4 až 7 let	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 let	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 let	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti , kteří vykazovali v týdnu 16 odpověď v pediatrickém (Ped) ACR 30,byli vhodní

k randomizaci do dvojitě zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m^2 až do maximální dávky 40 mg, či placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do doby vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí byla definována jako zhoršení o ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem u ≥ 3 ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost ≥ 2 aktivních kloubů a zlepšení o > 30 % u ne více než 1 ze 6 kritérií. Po 32 týdnech léčby nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze.

Tabulka 26
Odpovědi v Ped ACR 30 ve studii s JIA

Skupina	MTX		Bez MTX	
Fáze				
OL-LI 16 týdnů				
Odpovědi Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Výsledky účinnosti				
Dvojitě zaslepených 32 týdnů	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo /MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Vzplanutí onemocnění na konci 32 týdnů[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Medián doby do vzplanutí onemocnění	> 32 týdnů	20 týdnů	> 32 týdnů	14 týdnů

[a] Odpovědi Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 byly významně vyšší než ty u pacientů léčených placebem
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Mezi těmi, jež dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n=144), byly odpovědi pediatrického ACR v OLE fázi udržovány na hodnotách 30/50/70/90 po dobu až šesti let u těch pacientů, jež byli léčeni adalimumabem po celou dobu studie. Krom toho všech 19 subjektů, z nichž 11 bylo při zahájení studie ve věku 4 až 12 let a 8 ve věku 13 až 17 let, bylo léčeno 6 let nebo déle.

Celkově byly odpovědi obecně lepší a u menšího množství pacientů došlo k vývinu protilátek, pokud byli léčeni kombinací adalimumabu a MTX ve srovnání s monoterapií adalimumabem. Uvážíme-li tyto výsledky, doporučuje se, aby byl přípravek Idacio používán v kombinaci s MTX a v monoterapii jen u těch pacientů, u nichž není užití MTX vhodné (viz bod 4.2).

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické otevřené studii se 32 dětmi (ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a více s tělesnou hmotností < 15 kg) se středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m^2 BSA až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu 24 týdnů. V průběhu studie užívala většina subjektů současně methotrexát a u menšího množství případů bylo hlášeno užívání kortikosteroidů nebo NSAID.

Z pozorovaných údajů vyplývá, že v týdnu 12 bylo dosaženo odpovědi PedACR 30 u 93,5 % subjektů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % subjektů. Poměr subjektů s odpovědí PedACR 50/70/90 v týdnu 12 byl 90,3 %/61,3 %/38,7 % a poměr subjektů s touto odpovědí v týdnu 24 byl 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Mezi pacienty, kteří dosáhli odpovědi PedACR 30 v týdnu 24 (n=27 ze 30 pacientů), přetrvávala v OLE fázi odpověď PedACR 30 u těch, kterým byl podáván adalimumab po celou dobu studie. Celkově bylo 20 subjektů léčeno po dobu 60 týdnů nebo déle.

Entezopatická artritida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii u 46 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 17 let) se středně těžkou entezopatickou

artritidou. Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající buď 24 mg/m^2 tělesného povrchu (BSA) adalimumabu do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu 12 týdnů. Po dvojitě zaslepeném období následovalo otevřené období (OL), během kterého pacienti dostávali 24 mg/m^2 BSA adalimumabu do maximální dávky 40 mg každý druhý týden subkutánně až po dobu do maximálně 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od počátku do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením - 62,6 % (střední procentuální změna -88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s -11,6 % (střední procentuální změna -50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 udrženo u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří setrvávali ve studii. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entesitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako PGA ≥ 4 nebo > 20 % BSA nebo > 10 % BSA s velmi tenkými lézemi nebo PASI ≥ 20 nebo ≥ 10 s klinicky relevantním postižením obličeje, genitálií nebo rukou/chodidel), kteří neadekvátně reagovali na lokální terapii a helioterapii nebo fototerapii.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 20 mg) nebo methotrexát 0,1–0,4 mg/kg týdně (do maximální dávky 25 mg). V týdnu 16 dosáhlo pozitivní odpovědi týkající se účinnosti více pacientů randomizovaných do skupiny používající adalimumab v dávce 0,8 mg/kg (např. PASI 75) než pacienti, kteří byli randomizováni do skupiny používající 0,4 mg/kg každý druhý týden nebo methotrexát.

Tabulka 27: Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů

	MTX[a] N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden N=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: čistý/minimální[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[a] MTX = methotrexát
[b] P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX
[c] P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Pacienti, kteří dosáhli skóre PASI 75 a PGA čisté nebo minimální, byli z léčby vyřazeni na dobu do 36 týdnů a monitorováni kvůli „ztrátě kontroly nad nemocí“ (tj. zhoršení PGA skóre nejméně o 2 stupně). Pacientům byl poté znovu nasazen adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden po dobu dalších 16 týdnů a odpovědi na léčbu pozorované během opětovné léčby byly podobné jako v předchozí dvojitě zaslepené fázi: odpověď PASI 75 byla u 78,9 % (15 z 19 subjektů) a PGA čisté nebo minimální u 52,6 % (10 z 19 subjektů).

V otevřené fázi studie byly odpovědi PASI 75 a PGA čisté nebo minimální udrženy až po dobu dalších 52 týdnů s žádnými novými bezpečnostními nálezy.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

U dospívajících pacientů s HS nejsou k dispozici žádné klinické studie u adalimumabu. Účinnost adalimumabu v léčbě dospívajících pacientů s HS je predikována na základě prokázané účinnosti a vztahu expozice-odpověď u dospělých pacientů s HS a pravděpodobnosti, že průběh onemocnění,

patofyziologie a účinky léku budou značně podobné jako u dospělých se stejnými úrovněmi expozice. Bezpečnost doporučené dávky adalimumabu u dospívající populace s HS vychází z bezpečnostního profilu adalimumabu napříč indikacemi jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů při podobných nebo častějších dávkách (viz bod 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti úvodní a udržovací léčby s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti (< 40 kg nebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických subjektů ve věkovém rozmezí 6 až 17 let (včetně) se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou (Crohn's Disease, CD), definovanou pediatrickým indexem aktivity Crohnovy choroby (PCDAI) se skóre > 3. Subjekty musely spl ňovat tato kritéria: musela u nich selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

Všechny subjekty dostaly v otevřené fázi úvodní dávku v závislosti na jejich výchozí tělesné hmotnosti: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 u subjektů ≥ 40 kg a 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 u subjektů < 40 kg.

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1:1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrno v tabulce 28.

Tabulka 28
Režim udržovací dávky

Hmotnost pacienta	**Snížená dávka**	**Standardní dávka**
< 40 kg	10 mg každý druhý týden	20 mg každý druhý týden
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týden	40 mg každý druhý týden

Výsledky hodnocení účinnosti

Primárním cílem studie bylo dosažení klinické remise v týdnu 26, definované jako skóre PCDAI ≤ 10.

Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 29. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 30.

Tabulka 29
Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
PCDAI klinická remise a odpověď

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden N=93	**Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden N = 95**	**p hodnota***
Týden 26			
Klinická remise	38,7%	28,4%	0,075
Klinická odpověď	59,1%	48,4%	0,073
Týden 52			
Klinická remise	33,3%	23,2%	0,100
Klinická odpověď	41,9%	28,4%	0,038

* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

Tabulka 30
Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	**Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden**	**p hodnota[1]**
Vysazení kortikosteroidů	**N=33**	**N=38**	
Týden 26	84,8%	65,8%	0,066
Týden 52	69,7%	60,5%	0,420
Vysazení imunomodulátorů[2]	**N=60**	**N=57**	
Týden 52	30,0%	29,8%	0,983
Remise píštělí[3]	**N=15**	**N=21**	
Týden 26	46,7%	38,1%	0,608
Týden 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou
[2] Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď
[3] Přetrvávání uzavření všech píštělí po dobu 2 po sobě jdoucích vizit, které byly ve výchozím stavu secernující

Bylo pozorováno statisticky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu a rychlosti růstu v týdnu 26 a 52 v porovnání s výchozím stavem.

Statisticky a klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně IMPACT III) v porovnání s výchozím stavem bylo také pozorováno v obou terapeutických skupinách.

Sto pacientů (n=100) ze studie s Crohnovou chorobou u pediatrických pacientů bylo zařazeno do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze studie. Po 5 letech léčby adalimumabem přetrvávala klinická remise u 74% (37 z 50) pacientů setrvávajících ve studii a u 92 % (46z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii u 93 pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 s podskóre endoskopie 2 až 3 body, potvrzeno centrálně odečtenou endoskopií), kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na konvenční terapii. V této studii u přibližně 16 % pacientů selhala dřívější anti-TNF léčba. Pacienti, kteří dostávali kortikosteroidy při zařazení do studie, mohli po týdnu 4 začít svoji léčbu kortikosteroidy snižovat.

V indukčním období studie bylo randomizováno 77 pacientů v poměru 3:2 k užívání dvojitě zaslepené léčby adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2; nebo indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2. Obě skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6. Po změně designu studie dostalo zbývajících 16 pacientů zařazených do indukčního období otevřenou léčbu adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2.

V týdnu 8 bylo 62 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď na parciálním Mayo skóre (PMS; definováno jako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě), randomizováno rovnoměrně do dvojitě zaslepené udržovací léčby adalimumabem s dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden nebo udržovací dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny. Před

změnou designu studie bylo dalších 12 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď podle PMS, randomizováno k užívání placeba, ale nebyli zahrnuti do potvrzující analýzy účinnosti.

Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zvýšení PMS nejméně o 3 body (u pacientů s PMS 0 až 2 v týdnu 8), nejméně 2 body (u pacientů s PMS 3 až 4 v týdnu 8) nebo alespoň o 1 bod (u pacientů s PMS 5 až 6 v týdnu 8).

Pacienti, kteří splnili kritéria pro vzplanutí nemoci v týdnu 12 nebo později, byli randomizováni do skupiny, která dostávala opětovně indukční dávku 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) nebo dávku 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg), a pokračovali v léčbě svým příslušným režimem udržovací dávky.

Výsledky hodnocení účinnosti

Společnými primárními cílovými parametry studie byla klinická remise podle PMS (definovaná jako PMS ≤ 2 a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 8 a klinická remise podle FMS (úplné Mayo skóre) (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 52 u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle PMS v týdnu 8.

Míry klinické remise podle PMS v týdnu 8 u pacientů v každé z dvojitě zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 31.

Tabulka 31: Klinická remise podle PMS po 8 týdnech

	Adalimumab[a] Maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] Maximálně 160 mg v týdnu 0 a 1** N = 47
Klinická remise	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a adalimumab 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[c] Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6
Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílový parametr

V týdnu 52 byly klinická remise podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická odpověď podle FMS (definovaná jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice (definováno jako Mayo podskóre endoskopie ≤ 1) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická remise podle FMS u pacientů s remisí v týdnu 8 a podíl subjektů v remisi bez kortikosteroidů podle FMS v týdnu 8 hodnoceny u pacientů, kteří dostávali adalimumab v dvojitě zaslepené maximální udržovací dávce 40 mg jednou za dva týdny (0,6 mg/kg) a maximální udržovací dávce 40 mg každý týden (0,6 mg/kg) (tabulka 32).

Tabulka 32: Výsledky účinnosti po 52 týdnech

	Adalimumab[a] Maximálně 40 mg jednou za dva týdny N = 31	**Adalimumab[b] Maximálně 40 mg jednou týdně** N = 31
Klinická remise u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinická odpověď u pacientů	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)

s odpovědí s PMS v týdnu 8		
Zhojení sliznice u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinická remise u pacientů s remisí s PMS v týdnu 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remise bez kortikosteroidů v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně
[c] U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy
Pozn.: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako pokles PUCAI o ≥ 20 bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI <10) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka33).

Tabulka 33: Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI

	Týden 8	
	Adalimumab[a] Maximálně 160 mg v týdnu 0/placebo v týdnu 1 N = 30	**Adalimumab[b,c] Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1** N = 47
Klinická remise podle PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinická odpověď podle PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Týden 52	
	Adalimumab[d] Maximálně 40 mg jednou za dva týdny N=31	**Adalimumab[e] Maximálně 40 mg jednou týdně** N=31
Klinická remise podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinická odpověď podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a adalimumab 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[c] Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabz 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně
Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnu 4 a 6
Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry
Pozn. 3: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52

Z pacientů léčených adalimumabem, kteří během udržovacího období podstoupili opětovnou indukční léčbu, dosáhlo 2/6 (33 %) klinické odpovědi podle FMS v týdnu 52.

Kvalita života

U skupin léčených adalimumabem bylo pozorováno klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života ve skóre IMPACT III a WPAI (Care Productivity and Activity Impairment).

U skupin léčených adalimumabem vysokou udržovací dávkou maximálně 40 mg (0,6 mg/kg) týdně bylo pozorováno klinicky významné zvýšení (zlepšení) rychlosti růstu a klinicky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu v porovnání s výchozím stavem.

Uveitida u pediatrických pacientů

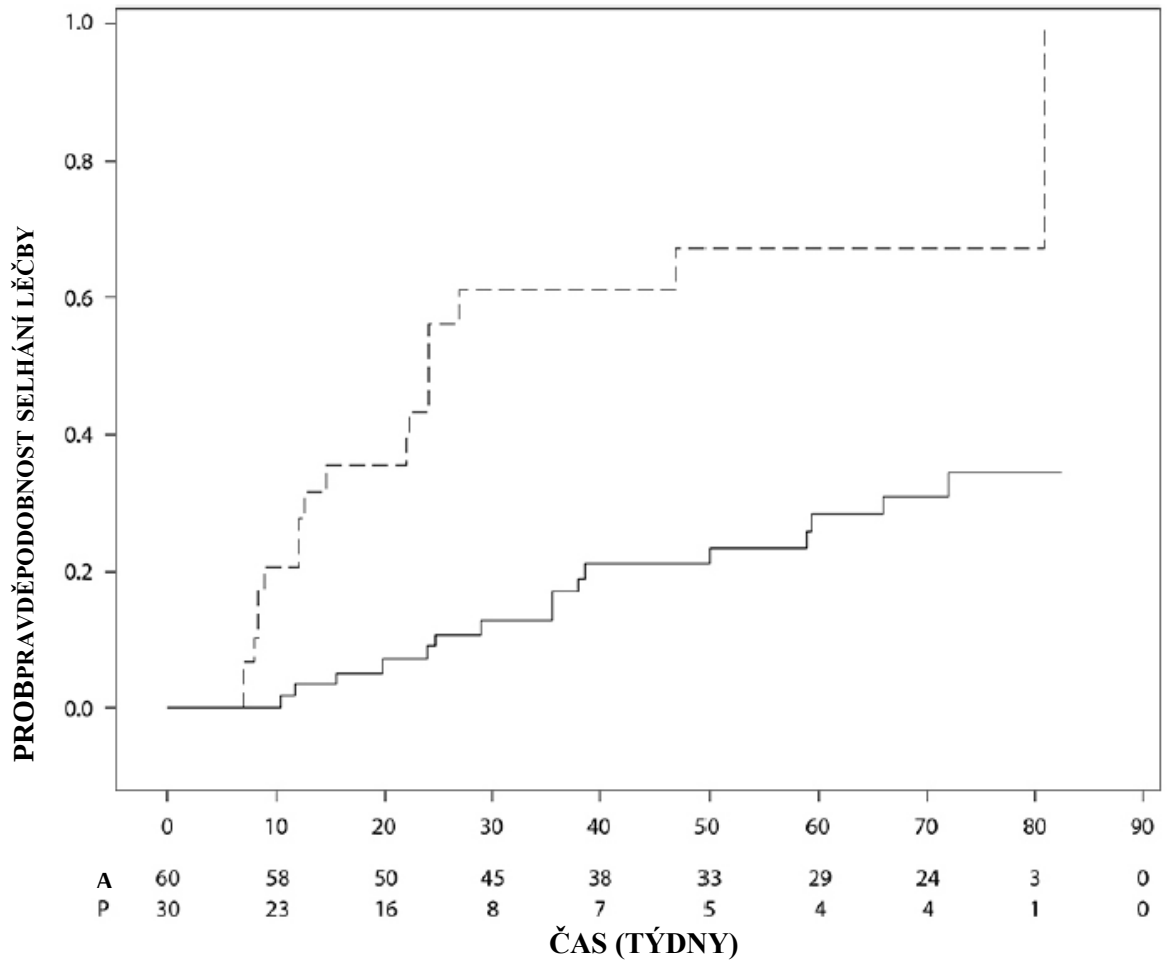
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo, nebo 20 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost < 30 kg) nebo 40 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost ≥ 30 kg) každý druhý týden v kombinaci se svou úvodní dávkou methotrexátu.

Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby. Kritériem pro stanovení selhání léčby bylo zhoršení nebo trvalé nezlepšení očního zánětu, částečné zlepšení s rozvojem trvalých očních komorbidit nebo zhoršení očních komorbidit, nepovolené použití souběžnéch léčivých přípravků a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 3, P < 0,0001 z log rank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak je uvedeno podle hodnoty poměru rizik (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Obrázek 3: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



Poznámka: P = Placebo (počet v riziku); A = Adalimumab (počet v riziku).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64 %, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (Vss) se pohyboval mezi 5–6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou představovala 31–96 % sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg adalimumabu každý druhý týden byla průměrná nejnižší koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5 µg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8–9 µg/ml (při současném podávání methotrexátu). Nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním podávání 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

Po podání dávky 24 mg/m^2 (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnižší

sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu (hodnoty naměřené v době od týdne 20 do týdne 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) při používání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) při použití současně s methotrexátem.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m^2, byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) u těch pacientů, kteří používali adalimumab bez methotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) u těch, kteří současně užívali methotrexát.

Po podání dávky 24 mg/m^2 (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace (hodnoty naměřené v týdnu 24) adalimumabu v ustáleném stavu 8,8 ± 6,6 µg/ml při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml při současném podávání methotrexátu.

Po podání dávky 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden dospělým pacientům s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu dosahovaly průměrné (±SD) nejnižší sérové koncentrace v týdnu 68 hodnoty 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dospělých pacientů s psoriázou léčených adalimumabem v monoterapii v dávce 40 mg každý druhý týden byly průměrné nejnižší koncentrace v ustáleném stavu 5 µg/ml.

Po podání dávky 0,8 mg/kg (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pediatrickým pacientům s chronickou ložiskovou psoriázou byla průměrná nejnižší ± SD koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu přibližně 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Při použití dávky 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2. bylo u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 7–8 µg/ml v týdnu 2 a 4. Průměrné nejnižší ustálené koncentrace v týdnu 12 do týdne 36 byly přibližně 8–10 µg/ml při léčbě dávkou adalimumabu 40 mg jednou týdně.

Expozice adalimumabu u dospívajících pacientů s HS byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky napříč indikacemi u dalších pediatrických pacientů (pediatrická psoriáza, juvenilní idiopatická artritida, pediatrická Crohnova choroba a entezopatická artritida). Doporučený režim dávkování u dospívajících s HS je 40 mg každý druhý týden. Vzhledem k tomu, že expozice adalimumabu může být ovlivněna tělesnou hmotností, může být u adolescentů s vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování 40 mg jednou týdně.

Při použití úvodní dávky 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 40 mg adalimumabu v týdnu 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukční fáze léčby dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při úvodní dávce 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, došlo v průběhu indukční fáze léčby k dosažení nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku adalimumabu 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány průměrné nejnižší ustálené hladiny přibližně 7 µg/ml.

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou v otevřené fázi studie byly úvodní dávky adalimumabu v týdnech 0 a 2 buď 160/80 mg, nebo 80/40 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti, přičemž hranicí byla hmotnost 40 kg. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 a dostávali v pokračovací léčbě buď standardní dávku (40/20 mg každý druhý týden), nebo sníženou dávku (20/10 mg každý druhý týden) v závislosti na jejich tělesné hmotnosti. Průměrné nejnižší (±SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacientů ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacientů < 40 mg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvávali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnižší (±SD) koncentrace v týdnu 52 9,5 ± 5,6 μg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a 3,5 ± 2,2 μg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každý druhý týden pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každý druhý týden na jednou týdně, byly průměrné (±SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, jednou týdně) a 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, jednou týdně).

U dospělých pacientů s ulcerózní kolitidou, jimž byla podána úvodní dávka 160 mg adalimumabu, následovaná dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, byly dosaženy nejnižší koncentrace adalimumabu přibližně 12 μg/ml během období indukce. Průměrné nejnižší hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 μg/ml byly pozorovány u pacientů s ulcerózní kolitidou, kterým byla podávána udržovací dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

Po subkutánním podání dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny na základě tělesné hmotnosti pediatrickým pacientům s ulcerózní kolitidou byla nejnižší sérová koncentrace v ustáleném stavu v 52. týdnu 5,01±3,28 μg/ml. U pacientů, kteří dostávali 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, byla průměrná (±SD) nejnižší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu v 52. týdnu 15,7±5,60 μg/ml.

U dospělých pacientů s uveitidou, jimž byla podána úvodní dávka 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje týdnem 1, byly zjištěny střední hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 μg/ml.

Expozice adalimumabu u pediatrických pacientů s uveitidou byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky se zkříženou indikací u dalších pediatrických pacientů (psoriáza u dětí, juvenilní idiopatická artritida, Crohnova nemoc u dětí a entezopatická artritida). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky u dětí ve věku < 6 let. Předpokládané expozice ukazují, že bez methotrexátu může úvodní dávka vést k počátečnímu zvýšení systémové expozice.

Populační farmakokinetické a farmakokineticko/farmakodynamické modelování a simulace předpověděly srovnatelné expozice a účinnost adalimumabu u pacientů léčených dávkou 80 mg jednou za dva týdny při srovnání s dávkou 40 mg jednou týdně (včetně dospělých pacientů s RA, HS, UC, CD nebo psoriázou, dospívajících pacientů s HS a pediatrických pacientů ≥ 40 kg s CD a UC).

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

Na základě dat z klinické studie u pacientů s JIA (pJIA a ERA) byl stanoven vztah expozice-odpověď mezi plazmatickými koncentracemi a PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 μg/ml (95% CI: 1–6 μg/ml).

Vztah expozice-odpověď mezi koncentrací adalimumabu a účinností u pediatrických pacientů se závažnou chronickou ložiskovou psoriázou byl stanoven pro PASI 75 a PGA jasný nebo minimální, v uvedeném pořadí. PASI 75 a PGA jasný nebo minimální se zvyšoval se zvyšujícími se koncentracemi adalimumabu s podobnou zjevnou EC50 přibližně 4,5 μg/ml (95% CI 0,4–47,6 a 1,9–10,5, v uvedeném pořadí).

Eliminace

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1 300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v séru (nevázaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo studováno u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského *(Macaca fascicularis)*, kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (9–17 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Ani studie karcinogenity, ani standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Mannitol
Chlorid sodný
Monohydrát kyseliny citronové
Natrium-citrát
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera mají být uchovávány při teplotě do maximálně 25 °C jednorázově až 28 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou použity v průběhu těchto 28 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,8 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s tenkou stěnou (29G), s jehlou (½ palce) a s krytem jehly bez obsahu latexu, s pístem (syntetická pryž), s úchyty na prsty a s ochranným krytem jehly.

Balení obsahuje:
- 2 předplněné injekční stříkačky a 2 tampóny napuštěné v alkoholu
- 6 předplněných injekčních stříkaček a 6 tampónů napuštěných v alkoholu

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněném peru

0,8 ml roztoku v předplněném peru Physioject™, které obsahuje předplněnou injekční stříkačku (sklo typu I) s tenkou stěnou (29G), s jehlou (½ palce) a s krytem jehly bez latexu a s pístem (syntetická pryž). Toto pero je určeno k jednorázovému použití, po použití je určeno k likvidaci, uchopuje se rukou a jedná se o prostředek určený k mechanickému podání injekce.

Balení obsahuje:
- 2 předplněná pera a 2 tampóny napuštěné v alkoholu
- 6 předplněných per a 6 tampónů napuštěných v alkoholu

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechen nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/19/1356/002
EU/1/19/1356/004

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněném peru
EU/1/19/1356/003
EU/1/19/1356/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. dubna 2019
Datum prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Idacio 40 mg/0,8 ml injekční roztok pro pediatrické použití

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ¨

Jedna injekční lahvička na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

Adalimumabum je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečíků.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Idacio je indikován, v kombinaci s methotrexátem, k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let, u kterých odpověď na léčbu jedním nebo více chorobu modifikují cími antirevmatiky (DMARDs) nebyla dostatečná. Při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případě, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné, může být přípravek Idacio podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl studován u pacientů mladších 2 let.

Entezopatická artritida

Idacio je indikována k léčbě aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu, nebo u nichž léčba nebyla tolerována (viz bod 5.1).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Idacio je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

Přípravek Idacio je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS (viz body 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Idacio je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu včetně primární nutriční léčby a kortikosteroidů a/nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Přípravek Idacio je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a/nebo 6-merkaptopurin (6-MP) nebo azathioprin (AZA) nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Uveitida u pediatrických pacientů

Přípravek Idacio je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Idacio má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těch typů onemocnění, pro něž je přípravek Idacio indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Idacio před jejím zahájením zkonzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Idacio musí být vybaveni speciální informační kartičkou.

Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Idacio aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Po dobu léčby přípravkem Idacio je třeba upravit dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dávkování

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

Doporučená dávka přípravku Idacio pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, ve věku od 2 let, vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 1). Přípravek Idacio se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 1. Dávka přípravku Idacio u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
10 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12 týdnů léčby. Pokračování v léčbě je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k odpovědi.

Použití adalimumabu u pacientů mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Entezopatická artritida

Doporučená dávka přípravku Idacio u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 2). Přípravek Idacio se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 2. Dávka přípravku Idacio u pacientů s entezopatickou artritidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Adalimumab nebyl studován u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Idacio u pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 3). Přípravek Idacio se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 3. Dávka přípravku Idacio u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	Úvodní dávka 20 mg s následným podáváním 20 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce
≥ 30 kg	Úvodní dávka 40 mg s následným podáváním 40 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce

Pokračování terapie déle než 16 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají.

Je-li léčba přípravkem Idacio indikována opětovně, měl by být dodržen výše uvedený postup dávkování a trvání léčby.

Bezpečnost adalimumabu u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou byla hodnocena průměrně 13 měsíců.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 4 roky není v této indikaci relevantní.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg)

U dospívajících pacientů s HS nejsou provedeny žádné klinické studie u adalimumabu. Dávkování adalimumabu u těchto pacientů bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Idacio je 80 mg v týdnu 0 následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce.

U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Idacio podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Idacio pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Idacio doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.

Pokud je třeba léčbu přerušit, může být léčba přípravkem Idacio podle potřeby znovu zahájena.

Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz data u dospělých v bodě 5.1).

Použití adalimumabu u dětí mladších než 12 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Idacio u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 4). Přípravek Idacio se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 4. Dávka přípravku Idacio u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Hmotnost pacienta	**Indukční dávka**	**Udržovací dávka od týdne 4**
< 40 kg	• 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: • 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	• 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: • 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	40 mg jednou za dva týdny

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování:

- < 40 kg: 20 mg týdně
- ≥ 40 kg: 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

Pokračování v léčbě je třeba pečlivě zvážit u pacientů, u nichž se nerozvine odpověď na léčbu do 12. týdne.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Idacio u pacientů ve věku od 6 do 17 let s ulcerózní kolitidou vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 5). Přípravek Idacio se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 5. Dávka přípravku Idacio pro pediatrické pacienty s ulcerózní kolitidou

Hmotnost pacienta	**Indukční dávka**	**Udržovací dávka začínající ve týdnu 4***
< 40 kg	• 80 mg v týdnu 0 (podáváno jako dvě 40mg injekce v jeden den) a • 40 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna 40mg injekce)	40 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	• 160 mg v týdnu 0 (podáváno jako čtyři 40mg injekce v jednom dni nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a • 80 mg v týdnu 2 (podáváno jako dvě 40mg injekce v jeden den)	80 mg jednou za dva týdny

* Pediatričtí pacienti, kterým je během léčby přípravkem Idacio 18 let, mají pokračovat v předepsané udržovací dávce.

U pacientů, u kterých se během této doby neobjeví známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby nad rámec 8 týdnů.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Idacio u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 6). Přípravek Idacio se podává subkutánní injekcí.

U pediatrických pacientů s uveitidou nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou adalimumabem bez současné léčby methotrexátem.

Tabulka 6. Dávka přípravku Idacio u pediatrických pacientů s uveitidou

Hmotnost pacienta	**Režim dávkování**
< 30 kg	20 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem

Při zahájení léčby přípravkem Idacio může být podána úvodní dávka 40 mg pacientům s tělesnou hmotností < 30 kg nebo 80 mg pacientům s tělesnou hmotností ≥ 30 kg jeden týden před zahájením udržovací léčby. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky adalimumabu u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

Použití přípravku Idacio u dětí mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní.

Je doporučeno, aby byl každý rok vyhodnocen poměr přínosu arizika pokračování dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

Adalimumab nebyl studován u této populace pacientů. Proto nelze uvést žádná doporučení ohledně dávky léku.

Způsob podání

Přípravek Idacio se podává subkutánní injekcí. Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Přípravek Idacio je k dispozici v dalších silách a typech balení.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenáván název a číslo šarže podaného přípravku.

Infekce

Pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím. Riziko rozvoje infekcí může stoupat při porušené funkci plic. Pacienti musí být proto pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Idacio. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Idacio nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. U pacientů, kteří přišli do styku s tuberkulózou, a pacientů, kteří cestovali do oblastí s vysokým rizikem výskytu tuberkulózy nebo endemických mykóz, jako například histoplasmóza, kokcidiomykóza, nebo blastomykóza, by měl být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Idacio ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Idacio k rozvoji nové infekce, musí být pečlivě sledováni a podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Idacio se přeruší a je nutno zahájit vhodnou antimikrobiální či antifungální léčbu do doby, než je infekce terapeuticky zvládnuta. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Idacio u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní léčivé přípravky.

Závažné infekce

U pacientů používajících adalimumab byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza.

Jiné závažné infekce pozorované v klinických studiích zahrnují pneumonii, pyelonefritis, septickou arthritis a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i fatálního zakončení.

Tuberkulóza

U pacientů, léčených adalimumabem, byly hlášeny případy tuberkulózy, včetně reaktivace i nového vzniku infekce. Hlášení zahrnovala jak pulmonální, tak i extrapulmonální (tj. diseminovanou) tuberkulózu.

Před zahájením léčby přípravkem Idacio musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobném posouzení osobní anamnézy pacienta cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření (tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku), přičemž se lze řídit místními doporučeními. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v informační kartičce pro pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Idacio nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsaných situacích by měl být velmi pečlivě posouzen poměr přínosu a rizika léčby.

Jestliže existuje podezření na latentní tuberkulózu, je třeba uvědomit lékaře, jež má zkušenosti s léčbou tuberkulózy.

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být odpovídající profylaktická antituberkulózní léčba započata ještě před zahájením léčby přípravkem Idacio a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Idacio také u pacientů, u kterých se, i přes negativní testy na tuberkulózu, vyskytují závažné nebo významné rizikové faktory pro její rozvoj nebo mají dřívější anamnézu latentní či aktivní tuberkulózy a nelze u nich zaručit adekvátní postup léčby.

U pacientů léčených přípravkem adalimumabem se i přes profylaktickou léčbu tuberkulózy objevily případy reaktivace tuberkulózy. U některých pacientů, kteří byli v minulosti úspěšně léčeni na aktivní tuberkulózu, se během léčby adalimumabem znovu rozvinula tuberkulóza.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby přípravkem Idacio nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

U pacientů používajících adalimumab byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních fungálních infekcí. Tyto infekce nebyly u pacientů užívajících TNF-antagonisty vždy rozpoznány, což mělo za následek opožděné nasazení vhodné léčby a v některých případech vedlo až k fatálnímu zakončení.

U pacientů, u nichž se rozvinou známky a příznaky, jako je horečka, malátnost, úbytek hmotnosti, pocení, kašel, dyspnoe a/nebo plicní infiltráty či jiné závažné systémové onemocnění s nebo bez doprovodného šoku, je třeba pomýšlet na možnost invazivní plísňové infekce; používání přípravku Idacio by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů by mělo být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

Reaktivace hepatitis B

Reaktivace hepatitis B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru (tedy surface antigen pozitivní). Některé z případů byly fatální. Pacienti by měli být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započetím léčby přípravkem Idacio. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitis B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitis B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Idacio, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje, vypovídající o léčbě pacientů, nositelů HBV, kombinací TNF-antagonisty a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Idacio vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Idacio u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nebo periferního nervového systému; pokud se některá z uvedených poruch objeví, je třeba zvážit vysazení přípravku Idacio. Je známo, že existuje spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Idacio a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při podávání adalimumabu v klinických studiích byly závažné alergické reakce, spojené s jeho podáním, pozorovány pouze vzácně. V klinických studiích s adalimumabem se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Hlášení z praxe uvádějí výskyt závažných alergických reakcí, včetně anafylaxe, po podání adalimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Idacio a zahájená příslušná léčba.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem, nebylo prokázáno snížení hypersenzitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T, B a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. V postmarketingovém období byly u pacientů léčených TNF-antagonisty hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukemie, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukemie a jiných maligních onemocnění.

V postmarketingovém období byly u dětí, adolescentů a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v ≤ 18 letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž

některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a adolescentů léčených TNF-blokátory nelze vyloučit.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresívním průběhem onemocnění a je obvykle fatální. Některé z těchto T-buněčných lymfomů, spojované s adalimumabem, se vyskytly u mladých pacientů léčených současně azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem pro zánětlivé střevní onemocnění. Možné riziko kombinace azathioprinu nebo 6-merkaptopurinu a adalimumabu je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Idacio vyloučit (viz bod 4.8).

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by léčba adalimumabem dále pokračovala i u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Idacio u těchto pacientů (viz bod 4.8).

Všechny pacienty, zvláště pacienty s anamnézou rozsáhlé imunosupresivní léčby nebo pacienty s psoriázou, kteří byli v minulosti léčeni Psoralen a ultrafialové záření A (PUVA), je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Idacio. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně přípravku Idacio, byl také hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkellových buněk (viz bod 4.8).

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli v minulosti těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoli TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž existuje riziko pro vznik dysplázie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), u kterých se v minulosti vyskytla dysplázie nebo kolorektální karcinom, by měli být vyšetřeni na možný rozvoj dysplázie nebo kolorektálního karcinomu ještě před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech v jejím průběhu. Toto vyšetření má, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsii.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anemie. U adalimumabu byly hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Idacio vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby přípravkem Idacio.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a třísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnicemi ještě před zahájením léčby adalimumabem.

Pacienti léčení adalimumabem mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) se nedoporučuje u dětí, které byly adalimumabu vystaveny *in utero*, a to po dobu 5 měsíců od poslední dávky adalimumabu, jež byla matce během těhotenství podána.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených adalimumabem. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Idacio podávat s opatrností. Přípravek Idacio je kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Idacio ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Idacio může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby adalimumabem na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Idacio vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Idacio nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry (viz bod 4.5).
Současné používání adalimumabu spolu s jinými biologickými DMARDs (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Chirurgické výkony

U pacientů léčených adalimumabem existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Idacio, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena arthroplastika, existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že adalimumab nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

Starší pacienti

Frekvence závažných infekcí u pacientů ve věku nad 65 let (3,7 %), léčených adalimumabem, byla vyšší než u pacientů ve věku do 65 let (1,5 %). Některé z těchto infekcí měly fatální zakončení. Při léčbě starších pacientů je zapotřebí věnovat obzvláštní pozornost riziku vzniku infekcí.

Pediatrická populace

Viz Očkování výše.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 0,8 ml, to znamená, že je. v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adalimumab byl studován u pacientů s revmatoidní artritidou, polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl adalimumab podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání adalimumabu v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

Kombinovat přípravek Idacio s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat přípravek Idacio s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Idacio.

Těhotenství

Z velkého počtu přibližně 2 100 do konce gravidity prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno adalimumabem v 1. trimestru, nevyplývá zvýšené riziko vrozených malformací u novorozence.

Do prospektivního kohortového registru bylo zařazeno 257 žen s revmatoidní artritidou (RA) nebo Crohnovou chorobou (CD) léčených adalimumabem alespoň během prvního trimestru a 120 žen s RA nebo CD neléčených adalimumabem. Primárním cílovým parametrem byla prevalence vrozených vad. Míra těhotenství ukončená alespoň jedním porodem živého dítěte s významnou vrozenou vadou byla 6/69 (8,7 %) u žen léčených adalimumabem s RA a 5/74 (6,8 %) u neléčených žen s RA (neupravená OR 1,31, 95% CI 0,38–4,52) a 16/152 (10,5 %) u žen léčených adalimumabem s CD a 3/32 (9,4 %) u neléčených žen s CD (neupravená OR 1,14, 95% CI 0,31–4,16). Upravená OR (vypočtená pro rozdíly při výchozím stavu) byla 1,10 (95% CI 0,45–2,73) s kombinací RA a CD. Mezi sekundárními cílovými parametry (spontánní potraty, menší vrozené vady, předčasný porod, porod s vážnými nebo oportunními infekcemi) nebyly hlášeny žádné výrazné rozdíly mezi ženami léčenými adalimumabem a neléčenými ženami, a zároveň nebyly hlášeny žádné porody mrtvého plodu nebo maligní stavy. Interpretace údajů může být ovlivněna metodologickými limity studie, včetně malé velikosti sledovaného souboru pacientek a nerandomizovaného designu studie.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNFα ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Adalimumab může přecházet přes placentu do séra dětí narozeným matkám, které byly v těhotenství adalimumabem léčeny. V důsledku toho mohou být tyto děti náchylnější k infekcím. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, které byly *in utero* adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala.

Kojení

Z omezených (limitovaných) informací v publikované literatuře vyplývá, že adalimumab je vylučován do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích s přítomností adalimumabu v mateřskémmléce v koncentracích od 0,1 % do 1 % sérové hladiny matky. Při perorálním podávání proteinů imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze přípravek Idacio podávat během kojení.

Fertilita

Preklinické studie zaměřené na vliv adalimumabu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Idacio může mít podružný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Idacio se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v kontrolovaných a otevřených pivotních studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou, pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou, pacienty s hidradenitis suppurativa a uveitidou. Pivotní kontrolované studie zahrnovaly 6 089 pacientů léčených adalimumabem a 3 801 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojitě zaslepené kontrolované části klíčových studií, byl 5,9 % pacientů léčených adalimumabem a 5,4 % u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako je nasofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolest hlavy a muskuloskeletální bolest.

U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. TNF antagonisté, jako například adalimumab, ovlivňují imunitní systém a jejich užit í může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život

ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukemie, lymfomů a Hepatosplenický T-buněčný lymfom (HSTCL)).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunitní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anemie, centrálních a periferních demyelinizačních chorob, případy lupus erythematodes a stavů podobných lupusu a Stevensův-Johnsonův syndrom.

Pediatrická populace

Obecně byly nežádoucí účinky u pediatrických pacientů, pokud jde o typ a četnost výskytu, podobné těm, které byly pozorovány u dospělých pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na zkušenosti z klinických studií a z období postmarketingu, účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a frekvence výskytu v Tabulce 7 níže: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 do < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 do < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Jsou zde zahrnuty účinky, které se, napříč jednotlivými indikacemi, vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabulka 7
Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy,faryngitidy, nazofaryngitidy, bronchitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykózy), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce,

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
		divertikulitida[1)]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukemie[1)]
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom[1)] karcinom z Merkellových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže)[1] Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anemie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie,
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitida
	Vzácné	anafylaxe[1)]
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení lipidů
	Časté	Hypokalemie, zvýšená hladina kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda[1)], třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom)[1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otok oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie,
	Méně časté	Infarkt myokardu[1)], arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromoflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie,[1)] intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida,

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
		pleurální výpotek[1)]
	Vzácné	Plicní fibróza[1)]
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva[1)]
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení hodnot jaterních enzymů
	Méně časté	Cholecystitida a cholelithiáza, steatóza jater, zvýšená hladina bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B[1)], autoimunitní hepatitida[1)]
	Není známo	Selhání jater[1)]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy)[1)], urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie[1)], pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme[1)], Stevensův-Johnsonův syndrom[1)], angioedém[1)], kožní vaskulitida[1)], lichenoidní kožní reakce[1)]

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy[1)]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematodes
	Vzácné	Lupus-like syndrom[1)]
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie[1)]
	Méně časté	Zánět
Vyšetření*	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti[2)]
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

* další informace lze nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8
** včetně otevřené fáze prodloužených studií
[1)] včetně údajů ze spontánního hlášení
[2)] Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty se v případě adalimumabu pohybovala od 0,3 do 1,0 kg v indikacích pro dospělé v porovnání s (mínus) -0,4 kg až 0,4 kg v případě placeba během léčby po dobu 4–6 měsíců. Zvýšení tělesné hmotnosti o 5–6 kg bylo pozorováno rovněž v dlouhodobých prodloužených studiích, které nezahrnovaly kontrolní skupinu, s průměrnou expozicí přípravku přibližně 1–2 roky, zejména u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Mechanismus tohoto účinku není jasný, mohl by však souviset s protizánětlivým účinkem adalimumabu.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostní profil u pacientů s hidradenitis suppurativa léčených adalimumabem jednou týdně byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Uveitida

Bezpečnostní profil u pacientů s uveitidou léčených adalimumabem jednou za dva týdny byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

V klíčových kontrolovaných studiích se u 12,9 % dětských a dospělých pacientů léčených adalimumabem vyvinuly reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) v porovnání se 7,2 % pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

V klíčových kontrolovaných studiích se u dětských a dospělých pacientů léčených adalimumabem vyskytla infekce ve frekvenci 1,51 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,46 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o nazofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích a sinusitidu. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě adalimumabem.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených adalimumabem činil 0,04 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých i pediatrických pacientů s adalimumabem byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná nebo mimoplicní histoplasmóza, blastocystóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 93 pediatrických pacientů při expozici 65,3 pacientoroků v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou.U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

V průběhu kontrolovaného období klíčových klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s

četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období těchto studií a probíhající a ukončené otevřené rozšířené fáze studií s průměrnou délkou trvání přibližně 3,3 roku, zahrnující 6 427 pacientů a více než 26 439 pacientoroků léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 8,5 na 1 000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1 000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1 000 pacientoroků.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003 do prosince 2010, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech hlášených malignit přibližně 2,7 na 1 000 pacientoroků léčby. Hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,3 na 1 000 pacientoroků léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné postmarketingové případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky v různých časových intervalech studií I–V s revmatoidní artritidou. V těchto studiích byly u 11,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 8,1 % pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3 441 nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem, zaměřených na revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu, se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 3,7 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 4 do 17 let a entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let se objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,3 % pacientů léčených v kontrolní skupině. Ve většině případů se zvýšení ALT vyskytlo při současném podávání methotrexátu. Žádné zvýšení ALT ≥ 3 x ULN se nevyskytlo ve fázi 3 klinické studie s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až < 4 let.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 52 týdnů objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 0,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,9 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvou udržovacích dávkovacích režimů upravených dle hmotnosti po hmotnostně upravené indukční léčbě do 52 týdnů léčby, se objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 2,6 % (5 ze 192) pacientů, z nichž 4 byli vystaveni současné léčbě imunosupresiv.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s ložiskovou psoriázou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 12 do 24 týdnů objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT ≥ 3 x ULN se nevyskytlo v klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, následované 40 mg týdně počínaje týdnem 4) u pacientů s hidradenitis suppurativa se sledovanou dobou trvání v rozmezí od 12 do 16 týdnů se objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 80 mg v týdnu 0, následované 40 mg jednou za dva týdny počínaje týdnem 1) se u dospělých pacientů s uveitidou léčených až po dobu 80 týdnů se střední expozicí 166,5 dne v případě terapie adalimumabem a 105,0 dne v případě terapie kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientů léčených adalimumabem a u 2,4 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolované klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou (N=93), která hodnotila účinnost a bezpečnost udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý druhý týden (N=31) a udržovací dávka 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden (N=32) po indukční dávce upravené podle tělesné hmotnosti 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (N=63) nebo indukční dávka 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (N=30), objevilo se zvýšení ALT ≥3 x ULN u 1,1% (1/93) pacientů.

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatičtí a ve většině případů bylo zvýšení ALT přechodné a vymizelo s pokračováním léčby. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, jimž byl podáván adalimumab, hlášeny případy selhání jater, stejně jako případy méně závažných poruch jater, které mohou selhání jater předcházet, jako je hepatitida, včetně autoimunitní hepatitidy.

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

Ve studiích s Crohnovou chorobou byla u dospělých pacientů léčených kombinací adalimumabu spolu s azathioprinem/6-merkaptopurinem pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze adalimumabem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg, což je přibližně 15násobek doporučené dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-α).
ATC kód: L04AB04

Přípravek Idacio je biosimilární léčivý přípravek. Bližší informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk.

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC_{50} 0,1–0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě adalimumabem byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání adalimumabu byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených adalimumabem obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Rychlý pokles hladin CRP během léčby adalimumabem byl také pozorován u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a hidradenitis suppurativa. U pacientů s Crohnovou chorobou bylo také pozorováno snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, což zahrnovalo i významný pokles exprese TNFα. Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická bezpečnost a účinnost

Dospělí s revmatoidní artritidou

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců.

Ve studii RA I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10–25 mg methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii RA II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo

placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné chorobu modifikující antirevmatické léky.

Ve studii RA III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a u kterých nebyla odpověď na léčbu methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg dostatečná nebo v případě nesnášenlivosti methotrexátu v dávce 10 mg týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placeba jednou týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena 40 mg adalimumabu každý druhý týden, přičemž v týdnu bez podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Po ukončení prvních 52 týdnů bylo 457 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týden po dobu až 10 let.

Studie RA IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali chorobu modifikující antirevmatické léky, i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placeba každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie RA V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až výrazně aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost adalimumabu 40 mg podávaného každý druhý týden/v kombinované terapii s methotrexátem, adalimumabu 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení známek a příznaků a rychlost progrese poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů. Po ukončení prvních 104 týdnů bylo 497 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze, ve které bylo 40 mg adalimumabu podáváno každý druhý týden po dobu až 10 let.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpověď ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpověď ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progrese onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpověď ACR 20, 50 a 70, bylo ve studiích RA I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8
ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích
(Procento pacientů)

Odpověď	Studie RA I[a]**		Studie RA II[a]**		Studie RA 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 měsíců	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 měsíců	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%

ACR 70						
6 měsíců	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

[a] Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnůadalimumab
[b] 40 mg podávaný každý druhý týden
[c] MTX = methotrexát
** p<0,01, adalimumab versus placebo

Ve studiích RA I–IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). Ve studii RA III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

V otevřené prodloužené studii fáze 3 s revmatoidní artritidou si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela odpověď v trvání až 10 let. Z celkového počtu 207 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s adalimumabem 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z celkového počtu 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79 %) odpovědi ACR 20, 56 pacientů (69,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

Ve studii RA IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených adalimumabem a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou (p<0,001).

Ve studiích RA I–IV dosáhli pacienti léčení adalimumabem statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii RA V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni methotrexátem, vedla kombinovaná léčba adalimumabem a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie adalimumabem v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 9).

Tabulka 9
Odpověď ACR ve studii RA V
(Procento pacientů)

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

[a] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.
[b] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.
[c] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byly odpovědi ACR na léčbu zachovány po dobu až 10 let. Z 542 pacientů, kteří byli randomizováni na léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden, pokračovalo 170 pacientů v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmi dosáhlo 154 pacientů (90,6 %) odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

V týdnu 52 dosáhlo 42,9 % pacientů léčených kombinací adalimumab/methotrexát klinickou remisi (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p<0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p<0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p=0,447$).
Ze 342 subjektů, které se účastnily otevřené prodloužené fáze studie a byly randomizovány na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, 171 pacientů dokončilo 10 let léčby adalimumabem. Z těchto pacientů dosáhlo remise po 10 letech 109 subjektů (63,7 %).

RTG odpověď

Ve studii RA III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených adalimumabem bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (Total Sharp Score, TSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progrese v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 10).

Snížení stupně progrese strukturálního poškození u části pacientů v otevřené prodloužené RA studii III přetrvává po dobu 8 a 10 let. Po 8 letech bylo 81 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. U 48 z těchto pacientů nedošlo k progresi strukturálního poškození, což bylo definováno jako 0,5 či nižší změna hodnoty mTSS v porovnání s výchozím stavem. Po 10 letech 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden bylo radiograficky zhodnoceno. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progrese strukturálního poškození, definovaná jako změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem.

Tabulka 10
Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týden	Placebo/MTX-Adalimumab/MTX (95% interval spolehlivosti[b])	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Skóre erozí	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] methotrexát
[b] 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem
[c] na základě analýzy pořadí
[d] zúžení kloubní štěrbiny (JSN)

Ve studii RA V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 11).

Tabulka 11
Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii RA V

	MTX n=257 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab n=274 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab/MTX n=268 (95% interval spolehlivosti)	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 eroze	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 pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.
[b] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann -Whitneova U testu.
[c] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progrese (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu ≤ 0,5) významně vyšší při kombinované terapii adalimumab/methotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4 %, resp. 33,5 %, p<0,001) a monoterapií adalimumabem (50,7 %, p<0,002, resp. 44,5 %, p<0,001).

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byla v desátém roce průměrná změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu 10,8, 9,2 a 3,9 u pacientů původně randomizovaných na léčbu methotrexátem v monoterapii, adalimumabem v monoterapii a adalimumabem v kombinaci s methotrexátem. Odpovídající poměry pacientů bez radiografické progrese byly 31,3 %, 23,7 % a 36,7 %.

Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Quesionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii RA III. U všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii RA III byly pozorovány stejné výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36) u všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únava (studie RA I, III, IV), byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii RA III se u většiny subjektů, které dosáhly zlepšení fyzických funkcí a pokračovaly v léčbě, udrželo zlepšení až do týdne 520 (120 měsíců) nezaslepené fáze studie. Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii RA V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p<0,001$) při kombinované léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem a monoterapií adalimumabem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne. Mezi 250 subjekty, které dokončily otevřenou prodlouženou fázi studie RA V, bylo po dobu 10 let léčby zachováno zlepšení fyzických funkcí.

Ložisková psoriáza u dospělých

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla studována u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou (≥ 10 % tělesného povrchu (BSA) a PASI ≥ 12 nebo ≥ 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích. 73 % pacientů zahrnutých do psoriatických studií I a II podstoupilo předcházející systémovou léčbu nebo fototerapii. Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla rovněž hodnocena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou se současným psoriatickým postižením rukou a/nebo chodidel, kteří byli kandidáty pro systémovou terapii v randomizované dvojitě zaslepené studii (Psoriatická studie III).

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A používali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a používali v otevřené fázi studie 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti, u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a kteří byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre PGA se pohybovalo od „středně těžkého“ (53 % sledovaných subjektů) po „těžké“ (41 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti methotrexátu a placebu u 271 pacientů. Pacienti používali placebo a MTX v úvodní dávce 7,5 mg, která se následně zvyšovala až do týdne 12 do maximální dávky 25 mg, nebo používali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce) po dobu 16 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o porovnání adalimumabu a MTX po této 16týdenní léčbě. Pacientům, kteří používali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI ≥ 50 v týdnu 8 a/nebo 12, nebyla dávka dále navyšována. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné PASI skóre 19,7 a výchozí PGA skóre se pohybovalo od „mírného“ (< 1 %) po „středně těžké“ (48 %), „těžké“ (46 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Pacienti, kteří se účastnili celé fáze 2 a fáze 3 psoriatických studií, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, v níž byl adalimumab podáván minimálně po dobu dalších 108 týdnů.

V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz tabulky 12 a 13).

Tabulka 12
Studie Ps I (REVEAL)
Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg každý druhý týden N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čistý/minimální	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot [b] p<0,001, adalimumab vs. placebo		

Tabulka 13
Studie Ps II (CHAMPION)
Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg každý druhý týden 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/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p<0,001 adalimumab vs. placebo [b] p<0,001 adalimumab vs. methotrexát [c] p<0,01 adalimumab vs. placebo [d] p<0,05 adalimumab vs. methotrexát			

V psoriatické studii I došlo u 28 % pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 a byli re-randomizováni na placebo v týdnu 33, ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ (PASI skóre po týdnu 33 a v týdnu 52 nebo před ním, které vyústilo v odpověď PASI < 50 vzhledem k výchozímu stavu s minimálně 6bodovým vzestupem PASI skóre vzhledem k týdnu 33), v porovnání s 5 % těch, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem, p<0,001. Z pacientů, u kterých došlo ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ po re-randomizaci na placebo a kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, došlo u 38 % pacientů (25 z 66) k opětovnému návratu odpovědi PASI 75 po 12 týdnech léčby a u 55 % pacientů (36 z 66) po 24 týdnech léčby.

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené prodloužené fáze studie s adalimumabem. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů odpovědi PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo PGA čisté nebo minimální. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navyšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo PASI 75 a PGA čisté nebo minimální celkem u 69,9 % v případě PASI 75 a 55,7 % u PGA.

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené fáze studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen. V průběhu období po vysazení se symptomy psoriázy vrátily po čase zpět s průměrnou dobou návratu (pokles v PGA na „středně těžké“ nebo horší)

přibližně 5 měsíců. U žádného z těchto pacientů nedošlo k rebound fenoménu po dobu vysazení léčby. Celkem 76,5 % pacientů (218 z 285), kteří přešli do fáze znovunasazení adalimumabu, mělo po 16 týdnech léčby PGA „čistý“ nebo „minimální“, bez ohledu na to, zda se u nich v průběhu období, kdy byl lék vysazen, objevil relaps (u 69,1 % [123 z 178] se objevil relaps a 88,8 % [95 ze 107] bylo v tomto období bez relapsu). V průběhu doby po znovunasazení léčby byl pozorován podobný bezpečnostní profil jako v období před vysazením léčby.

Významné zlepšení v týdnu 16 oproti výchozímu stavu v porovnání s léčbou placebem (studie I a II) a MTX (studie II) bylo prokázáno v DLQI (Dermatology Life Quality Index). Ve studii I došlo take k významnému zlepšení fyzické a mentální části celkového skóre SF-36 v porovnání s placebem.

V otevřené prodloužené studii u pacientů, u nichž byla z důvodu odpovědi PASI pod 50 % dávka zvýšena ze 40 mg každý druhý týden na 40 mg týdně, dosáhlo opětovného návratu odpovědi PASI 75 celkem 26,4 % pacientů (92 z 349) v týdnu 12 a 37,8 % (132 z 349) v týdnu 24.

Psoriatická studie III (REACH) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebu u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou rukou a/nebo chodidel. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V 16. týdnu dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, PGA odpovědi „čisté“ nebo „téměř čisté“ na rukou a/nebo chodidlech v porovnání s pacienty léčenými placebem (30,6 % resp. 4,3 % [p=0,014]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebu u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby adalimumabem po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician´s Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) (viz tabulka 14). Léčba adalimumabem byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže (BSA ≥ 10 % (60 % pacientů) a BSA < 10 % a ≥ 5 % (40 % pacientů)).

Tabulka 14
Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

Primární cílový parametr	Týden 16 Placebem kontrolovaná		Týden 26 Placebem kontrolovaná		Týden 52 Otevřená
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden N=109	Adalimumab 40 mg každý druhý týden N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čistý/minimální a ≥ 2stupňové zlepšení (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p<0,001, adalimumab vs. placebo

U pacientů léčených adalimumabem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení v týdnu 26 ve srovnání s placebem v DLQI.

Hidradenitis suppurativa u dospělých

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích a v otevřené prodloužené studii u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou hidradenitis suppurativa (HS), kteří netolerovali, měli kontraindikace nebo nedostatečnou odpověď na nejméně 3 měsíce trvající systémovou léčbu antibiotiky. Pacienti ve studii HS-I a HS-II měli stupeň onemocnění II nebo III podle klasifikace Hurley s nejméně 3 abscesy nebo zánětlivými ložisky.

Studie HS-I (PIONEER I) hodnotila 307 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. Během studie nebyla dovolena současná léčba antibiotiky. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, byli ve fázi B převedeni na adalimumab 40 mg jednou týdně.

Studie HS-II (PIONEER II) hodnotila 326 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. 19,3 % pacientů kontinuálně pokračovalo během studie v perorální antibiotické léčbě. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, dostávali placebo i ve fázi B.

Pacienti, kteří se účastnili studií HS-I a HS-II, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, ve které byl adalimumab 40 mg podáván jednou týdně. Průměrná expozice v celé populaci užívající adalimumab byla 762 dnů. Ve všech 3 studiích pacienti denně prováděli lokální antiseptické ošetření.

Klinická odpověď

Redukce zánětlivých lézí a prevence zhoršení abscesů a píštělí s výtokem byly posuzovány za použití klinické odpovědi „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR; 50% snížení v celkovém počtu abscesů a zánětlivých nodulů s nezvýšením počtu abscesů a nezvýšením počtu píštělí s výtokem proti výchozím hodnotám). Snížení bolesti kůže spojené s HS bylo posuzováno za použití číselné škály (Numeric Rating Scale) u pacientů, kteří vstoupili do studie s počáteční bodovou hodnotou 3 nebo větší na 11bodové škále.

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených adalimumabem versus placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II klinicky relevantní snížení bolesti kůže spojené s HS (viz tabulka 15). U pacientů léčených přípravkem adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

Tabulka 15: Výsledky účinnosti v týdnu 12, Studie HS I a II

	HS Studie I		**HS Studie II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg jednou týdně**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg jednou týdně**
Klinická odpověď „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥ 30% snížení bolesti kůže[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***

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

[a] U všech randomizovaných pacientů.

[b] U pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS ≥ 3, na podkladě číselné škály 0–10; 0 = žádná bolest kůže, 10 = bolest kůže tak velká, jak si jen lze představit.

Léčba adalimumabem 40 mg jednou týdně významně snížila riziko zhoršení abscesů a píštělí s výtokem. Přibližně dvakrát větší část pacientů ve skupině placeba během prvních 12 týdnů trvání studie HS-I a HS -II, ve srovnání s pacienty ve skupině s adalimumabem, pocítila zhoršení abscesů (23,0 % vs. 11,4 %, resp.) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %, resp.).

Větší zlepšení v týdnu 12 oproti výchozím hodnotám ve srovnání s placebem bylo demonstrováno v kvalitě života týkající se zdraví a specificky kůže, dle měření Dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index DLQI; Studie HS-I a HS -II), celkovou spokojeností pacienta s léčivým přípravkem, dle měření Dotazníku spokojenosti s léčbou (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; Studie HS-I a HS-II) a fyzickým zdravím dle měření skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary) SF-36 (Studie HS-I).

U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem jednou týdně, než u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 16).

Tabulka 16
Poměr pacientů[a], kteří dosáhli HiSCR[b] v týdnech 24 a 36 po opětovném přeřazení léčby adalimumabem týdně v týdnu 12

	Placebo (ukončení léčby) N=73	**Adalimumab 40 mg každý druhý týden N=70**	**Adalimumab 40 mg jednou týdně N=70**
Týden 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Týden 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.
[b] U pacientů vyhovujícím kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započteni jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu.

U pacientů, kteří měli alespoň částečnou odpověď na léčbu v týdnu 12 a kteří dostávali kontinuálně léčbu adalimumabem jednou týdně, byla v týdnu 48 hodnota HiSCR 68,3 % a v týdnu 96 byla 65,1 %. Při dlouhodobější léčbě adalimumabem v dávce 40 mg jednou týdně po dobu 96 týdnů nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy.

U pacientů, u kterých byla léčba adalimumabem přerušena v týdnu 12 ve studiích HS-I a HS-II, se hodnoty HiSCR 12 týdnů po opětovném nasazení adalimumabu 40 mg jednou týdně vrátily na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %).

Crohnova choroba u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 80 % pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, studii CD I (CLASSIC I) a studii CD II (GAIN). Ve studii CD I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF-antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin; pacienti užívající placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v

týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg týdnu 2. Ve studii CD II bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy používali buď adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazení, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CD III (CHARM). V nezaslepené fázi studie CD III používalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy používali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI ≥ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 17.

Tabulka 17
Indukce klinické remise a odpovědí
(Procento pacientů)

	Studie CD I: Pacienti dosud neléčení infliximabem			**Studie CD: Pacienti dříve léčení infliximabem**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Týden 4					
Klinická remise	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinická odpověď (CR- 100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

U obou úvodních dávkovacích schémat, u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CD III dosáhlo v týdnu 4 58 % pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48 % už dříve vystaveno antagonistům TNF. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 18. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

Počet hospitalizací a chirurgických zákroků, spojených s tímto onemocněním, byl v týdnu 56 statisticky signifikantně snížen u pacientů používajících adalimumab v porovnání s placebem.

Tabulka 18
Přetrvávání klinické remise a odpovědi
(Procento pacientů)

	Placebo	**Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden**	**Adalimumab v dávce 40 mg týdně**
Týden 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinická remise	17%	40%*	47%*

Klinická odpověď (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Týden 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinická remise	12%	36%*	41%*
Klinická odpověď (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo
** p < 0,02 párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo
[a] u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených adalimumabem, ve srovnání s 30 % pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4, profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po 12 týdnu nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

117 z 276 pacientů účastnících se studie CD I a 272 ze 777 pacientů účastnících se studie CD II a III pokračovalo v používání adalimumabu po dobu minimálně 3 let v otevřené fázi studie. 88 z těchto 117 a 189 z těchto 272 pacientů dospělo ke klinické remisi. Klinická odpověď (CR-100) přetrvávala u 102 pacientů z těchto 117 a u 233 z těchto 272 pacientů.

Kvalita života

Ve studiích CD I a CD II bylo v týdnu 4 u pacientů, randomizovaných do skupin používajících adalimumab v dávce 80/40 mg a 160/80 mg, dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CD III v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčen adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Uveitida u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s vyloučením pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (UV I a II). Pacienti dostávali placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované 40 mg podávanými jednou za dva týdny počínaje jeden týden po úvodní dávce. Současné podávání stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva bylo povoleno.

Studie UV I hodnotila 217 pacientů s aktivní uveitidou přetrvávající i přes léčbu kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 60 mg/den). Všichni pacienti dostávali při vstupu do studie dvoutýdenní standardizovanou dávku prednisonu 60 mg/den. Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 15 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Studie UV II hodnotila 226 pacientů s neaktivní uveitidou vyžadující ke kontrole onemocnění výchozí chronickou terapii kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 35 mg/den). Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 19 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo definováno vícesložkovým výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a nejlepší korigované zrakové ostrosti (BCVA).

Pacienti, kteří dokončili studie UV I a UV II, byli vhodní k zařazení do nekontrolované dlouhodobé prodloužení studie s původně plánovanou délkou trvání 78 týdnů. Pacienti mohli používat studijní léčivý přípravek po týdnu 78 až do doby, než byl k dispozici přípravek adalimumab.

Klinická odpověď

Výsledky z obou studií prokázaly statisticky významné snížení rizika selhání léčby u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s pacienty dostávajícími placebo (viz tabulka 19). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 1).

Tabulka 19
Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

Analýza **Léčba**	**N**	**Selhání** **N (%)**	**Střední doba do selhání (měsíce)**	**HR[a]**	**CI 95% pro HR[a]**	***p* hodnota [b]**
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

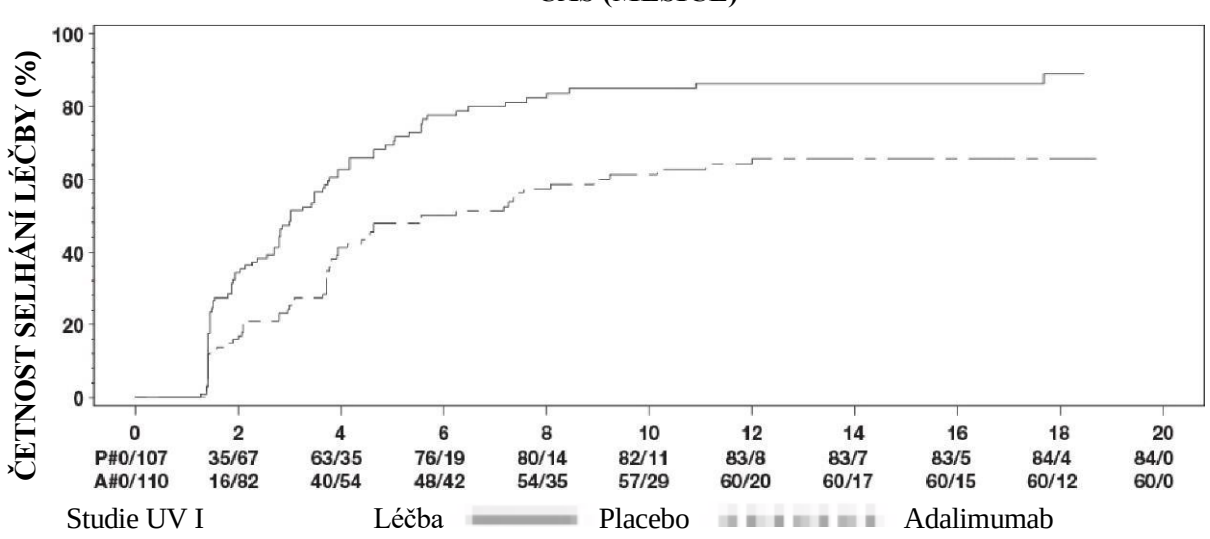
Poznámka: Selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I), nebo v týdnu 2 či později (studie UV II), bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

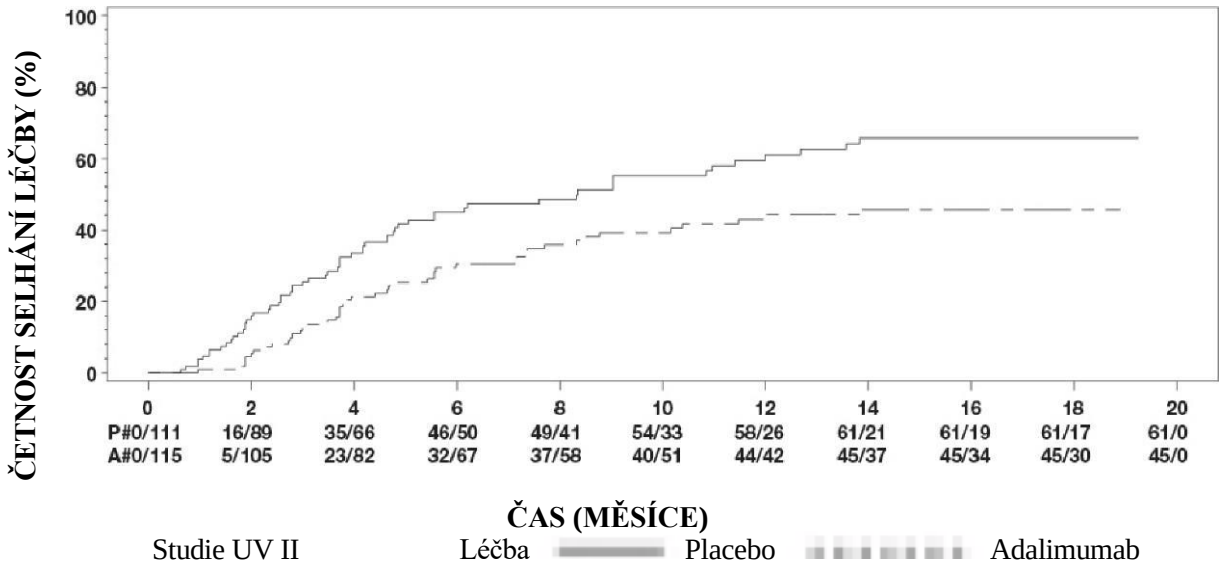
[a] HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik s faktorem, jako je léčba.

[b] 2-stranná *p* hodnota z log-rank testu.

[c] NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových subjektů.

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 nebo později (studie UV II)





Poznámka: P# = Placebo (počet příhod/počet v riziku); A# = Adalimumab (počet příhod/počet v riziku).

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v porovnání s placebem u každého důvodu selhání léčby. Ve studii UV II byly pozorovány statisticky významné rozdíly jen u zrakové ostrosti, ale ostatní důvody byly početně ve prospěch adalimumabu.

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaných dlouhodobých prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. z důvodu odchylek nebo sekundárních komplikací diabetické retinopatie v důsledku katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů dosáhlo 269 hodnotitelných pacientů (74%) 78 týdnů otevřené léčby adalimumabem. Na základě přístupu pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk ≤ 0,5+, VH stupeň ≤ 0,5+) na současné dávce steroidů ≤ 7,5 mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení o < 5 písmen) u 88,6 % očí v týdnu 78. Údaje po týdnu 78 byly obecně v souladu stěmito výsledky, ale počet zařazených subjektů po této době klesl. Celkem z pacientů, kteří ukončili studii, ji 18 % ukončilo studii z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině podskóre, přičemž ve studii UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán všeobecně u zraku, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II všeobecně u zraku a duševního zdraví. Početně nebylo zlepšení zraku vlivem adalimumabu ve studii UV I pozorováno u barevného vidění a ve studii UV II u barevného vidění, periferního vidění a vidění na blízko.

Imunogenita

Během léčby adalimumabem může dojít k tvorbě potilátek proti adalimumabu. Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a výskytem nežádoucích účinků neexistuje žádná zjevná korelace.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena ve dvou studiích (pJIA I a pJIA II) u dětí s aktivní polyartikulární nebo polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které trpěly různými typy výskytu JIA (nejčastěji revmatoidní faktor negativní nebo pozitivní polyartritida a rozšířená oligartritida).

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii paralelních skupin u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na léčené MTX (methotrexát) a neléčené MTX. Pacienti, kteří byli ve skupině neléčené MTX, byli buď dosud neléčení, nebo jim byl MTX vysazen alespoň dva týdny před zahájením léčby studijní medikací. Pacienti zůstávali na stabilních dávkách NSAID a nebo prednisonu (≤ 0,2 mg/kg/den nebo maximum 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti 24 mg/m^2 až do maximální dávky 40 mg adalimumabu každý druhý týden po dobu 16 týdnů. Rozložení pacientů dle věku a minimální, střední a maximální dávky, kterou používali v průběhu OL LI fáze, je uvedeno v tabulce 20.

Tabulka 20
Rozložení pacientů podle věku a dávky adalimumabu, podávané v průběhu OL LI fáze

Věková skupina	Výchozí počet pacientů n (%)	Minimální, střední a maximální dávka
4 až 7 let	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 let	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 let	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, kteří vykazovali v týdnu 16 odpověď v pediatrickém (Ped) ACR 30, byli vhodní k randomizaci do dvojitě zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m^2 až do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí onemocnění byla definována jako zhoršení o ≥ 30 % oproti výchozím hodnotám u ≥ 3 ze 6 kritérií pediatrického ACR, ≥ 2 aktivní klouby a zlepšení o > 30 % u ne více, než 1 z 6 kritérií. Po 32 týdnech nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze.

Tabulka 21
Odpovědi v Ped ACR 30 ve studii s JIA

Rozvrstvení	MTX		Bez MTX	
Fáze				
OL-LI, 16 týdnů				
Odpověď v Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Výsledky účinnosti				
Dvojitě zaslepených 32 týdnů	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo /MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Vzplanutí onemocnění na konci 32 týdnů[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Medián doby do vzplanutí onemocnění	>32 týdnů	20 týdnů	>32 týdnů	14 týdnů

[a] Odpovědi v Ped. ACR 30/50/70 v týdnu 48 významně vyšší než u pacientů léčených placebem
[b] p = 0,015

[c] p = 0,031

Mezi těmi, kteří dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n=144), přetrvávala odpověď v pediatrickém ACR 30/50/70/90 po dobu až šesti let v otevřené prodloužené (OLE, open-label extension) fázi u těch pacientů, kteří dostávali adalimumab v průběhu celé studie. Krom toho všech 19 subjektů, z nichž 11 bylo při zahájení studie ve věku 4 až 12 let a 8 ve věku 13 až 17 let, bylo léčeno 6 let nebo déle.

Celkové odpovědi byly obecně lepší a protilátky se vytvořily u méně pacientů, pokud byli léčeni kombinací adalimumabu s MTX ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni adalimumabem samotným. Vezmeme-li tyto výsledky v úvahu, pak je vhodné doporučit přípravek Idacio k použití v kombinaci s MTX a k použití v monoterapii u těch pacientů, pro které není podávání MTX vhodné (viz bod 4.2).

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické otevřené studii se 32 dětmi (ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a více s tělesnou hmotností < 15 kg) se středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m^2 tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu 24 týdnů. V průběhu studie užívala většina subjektů současně methotrexát a u menšího množství případů bylo hlášeno užívání kortikosteroidů nebo NSAID.

Z pozorovaných údajů vyplývá, že v týdnu 12 bylo dosaženo odpovědi PedACR 30 u 93,5 % subjektů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % subjektů. Poměr subjektů s odpovědí PedACR 50/70/90 v týdnu 12 byl 90,3 %/61,3 %/38,7 % a poměr subjektů s touto odpovědí v týdnu 24 byl 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Mezi pacienty, kteří dosáhli odpovědi PedACR 30 v týdnu 24 (n=27 ze 30 pacientů), přetrvávala v OLE fázi odpověď PedACR 30 u těch, kterým byl podáván adalimumab po celou dobu studie. Celkově bylo 20 subjektů léčeno po dobu 60 týdnů nebo déle.

Entezopatická artritida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii u 46 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 17 let) se středně těžkou entezopatickou artritidou. Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající buď 24 mg/m^2 tělesného povrchu (BSA) adalimumabu do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu 12 týdnů. Po dvojitě zaslepeném období následovalo otevřené období (OL), během kterého pacienti dostávali 24 mg/m^2 BSA adalimumabu do maximální dávky 40 mg každý druhý týden subkutánně až po dobu do maximálně 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od počátku do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením -62,6 % (střední procentuální změna -88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s -11,6 % (střední procentuální změna -50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 udrženo u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří setrvávali ve studii. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entesitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako „Physician´s Global Assessment“ (PGA) ≥ 4 nebo > 20 % BSA nebo > 10 % BSA s velmi tenkými lézemi nebo “Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) ≥ 20 nebo ≥ 10 s klinicky relevantním postižením obličeje, genitálií nebo rukou/chodidel), kteří neadekvátně reagovali na lokální terapii a helioterapii nebo fototerapii.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 20 mg) nebo methotrexát 0,1–0,4 mg/kg týdně (do maximální dávky 25 mg). V týdnu 16 dosáhlo pozitivní odpovědi týkající se účinnosti (např. PASI 75) více pacientů randomizovaných do skupiny používající adalimumab v dávce 0,8 mg/kg než pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny používající 0,4 mg/kg každý druhý týden nebo methotrexát.

Tabulka 22: Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů

	MTX[a] N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden N=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: čistý/minimální[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[a] MTX = methotrexát
[b] P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX
[c] P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Pacienti, kteří dosáhli skóre PASI 75 a PGA čisté nebo minimální, byli z léčby vyřazeni na dobu až do 36 týdnů a monitorováni kvůli „ztrátě kontroly nad nemocí“ (tj. zhoršení PGA skóre nejméně o 2 stupně). Pacientům byl poté znovu nasazen adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden po dobu dalších 16 týdnů a odpovědi na léčbu pozorované během opětovné léčby byly podobné jako v předchozí dvojitě zaslepené fázi: odpověď PASI 75 byla u 78,9 % (15 z 19 subjektů) a PGA čisté nebo minimální u 52,6 % (10 z 19 subjektů).

V otevřené fázi studie byly odpovědi PASI 75 a PGA čisté nebo minimální udrženy až po dobu dalších 52 týdnů s žádnými novými bezpečnostními nálezy.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

U dospívajících pacientů s HS nejsou k dispozici žádné klinické studie u adalimumabu. Účinnost adalimumabu v léčbě dospívajících pacientů s HS je predikována na základě prokázané účinnosti a vztahu expozice-odpověď u dospělých pacientů s HS a pravděpodobnosti, že průběh onemocnění, patofyziologie a účinky léku budou značně podobné jako u dospělých se stejnými úrovněmi expozice. Bezpečnost doporučené dávky adalimumabu u dospívající populace s HS vychází z bezpečnostního profilu adalimumabu napříč indikacemi jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů při podobných nebo častějších dávkách (viz bod 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti úvodní a udržovací léčby s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti (< 40 kg a > 40 kg) u 192 pediatrických subjektů ve věkovém rozmezí 6 až 17 let (včetně) se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou (Crohn's Disease, CD), definovanou pediatrickým indexem aktivity Crohnovy choroby (PCDAI) se skóre > 3. Subjekty musely splňovat tato kritéria: musela u nich selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

Všechny subjekty dostaly v otevřené fázi úvodní dávku v závislosti na jejich výchozí tělesné hmotnosti: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 u subjektů ≥ 40 kg a 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 u subjektů < 40 kg.

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1:1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrno v tabulce 23.

Tabulka 23

Režim udržovací dávky

Hmotnost pacienta	Snížená dávka	Standardní dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týden	20 mg každý druhý týden
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týden	40 mg každý druhý týden

Výsledky hodnocení účinnosti

Primárním cílem studie bylo dosažení klinické remise v týdnu 26, definované jako skóre PCDAI ≤ 10.

Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 24. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 25.

Tabulka 24
Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
PCDAI klinická remise a odpověď

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden N=93	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden N = 95	P hodnota*
Týden 26			
Klinická remise	38,7%	28,4%	0,075
Klinická odpověď	59,1%	48,4%	0,073
Týden 52			
Klinická remise	33,3%	23,2%	0,100
Klinická odpověď	41,9%	28,4%	0,038

* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

Tabulka 25
Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden	P hodnota[1]
Vysazení kortikosteroidů	**N= 33**	**N=38**	
Týden 26	84,8%	65,8%	0,066
Týden 52	69,7%	60,5%	0,420
Vysazení imunomodulátorů[2]	**N=60**	**N=57**	
Týden 52	30,0%	29,8%	0,983
Remise péštělí[3]	**N=15**	**N=21**	
Týden 26	46,7%	38,1%	0,608
Týden 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou
[2] Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď
[3] Přetrvávání uzavření všech píštělí po dobu 2 po sobě jdoucích vizit, které byly ve výchozím stavu secernující

Bylo pozorováno statisticky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu a rychlosti růstu v týdnu 26 a 52 v porovnání s výchozím stavem.

Statisticky a klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně IMPACT III) v porovnání s výchozím stavem bylo také pozorováno v obou terapeutických skupinách.

Sto pacientů (n = 100) ze studie s Crohnovou chorobou u pediatrických pacientů bylo zařazeno do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze studie. Po 5 letech léčby adalimumabem přetrvávala klinická remise u 74 % (37 z 50) pacientů setrvávajících ve studii a u 92 % (46 z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii u 93 pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 s podskóre endoskopie 2 až 3 body, potvrzeno centrálně odečtenou endoskopií), kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na konvenční terapii. V této studii u přibližně 16 % pacientů selhala dřívější anti-TNF léčba. Pacienti, kteří dostávali kortikosteroidy při zařazení do studie, mohli po týdnu 4 začít svoji léčbu kortikosteroidy snižovat.

V indukčním období studie bylo randomizováno 77 pacientů v poměru 3:2 k užívání dvojitě zaslepené léčby adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2; nebo indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2. Obě skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6. Po změně designu studie dostalo zbývajících 16 pacientů zařazených do indukčního období otevřenou léčbu adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2.

V týdnu 8 bylo 62 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď na parciálním Mayo skóre (PMS; definováno jako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě), randomizováno rovnoměrně do dvojitě zaslepené udržovací léčby adalimumabem s dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden nebo udržovací dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny. Před změnou designu studie bylo dalších 12 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď podle PMS, randomizováno k užívání placeba, ale nebyli zahrnuti do potvrzující analýzy účinnosti.

Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zvýšení PMS nejméně o 3 body (u pacientů s PMS 0 až 2 v týdnu 8), nejméně 2 body (u pacientů s PMS 3 až 4 v týdnu 8) nebo alespoň o 1 bod (u pacientů s PMS 5 až 6 v týdnu 8).

Pacienti, kteří splnili kritéria pro vzplanutí nemoci v týdnu 12 nebo později, byli randomizováni do skupiny, která dostávala opětovně indukční dávku 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) nebo dávku 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg), a pokračovali v léčbě svým příslušným režimem udržovací dávky.

Výsledky hodnocení účinnosti

Společnými primárními cílovými parametry studie byla klinická remise podle PMS (definovaná jako PMS ≤ 2 a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 8 a klinická remise podle FMS (úplné Mayo skóre) (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 52 u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle PMS v týdnu 8.

Míry klinické remise podle PMS v týdnu 8 u pacientů v každé z dvojitě zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 26.

Tabulka 26: Klinická remise podle PMS po 8 týdnech

	Adalimumab[a]	**Adalimumab[b, c]**

	Maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 N = 30	**Maximálně 160 mg v týdnu 0 a 1** N = 47
Klinická remise	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a adalimumab 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[c] Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6
Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílový parametr

V týdnu 52 byly klinická remise podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická odpověď podle FMS (definovaná jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice (definováno jako Mayo podskóre endoskopie ≤ 1) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická remise podle FMS u pacientů s remisí v týdnu 8 a podíl subjektů v remisi bez kortikosteroidů podle FMS v týdnu 8 hodnoceny u pacientů, kteří dostávali adalimumab v dvojitě zaslepené maximální udržovací dávce 40 mg jednou za dva týdny (0,6 mg/kg) a maximální udržovací dávce 40 mg každý týden (0,6 mg/kg) (tabulka 27).

Tabulka 27: Výsledky účinnosti po 52 týdnech

	Adalimumab[a] Maximálně 40 mg jednou za dva týdny N = 31	**Adalimumab[b] Maximálně 40 mg jednou týdně** N = 31
Klinická remise u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinická odpověď u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Zhojení sliznice u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinická remise u pacientů s remisí s PMS v týdnu 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remise bez kortikosteroidů v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně
[c] U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy
Pozn.: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako pokles PUCAI o ≥ 20 bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI <10) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 28).

Tabulka 28: Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI

	Týden 8

	Adalimumab[a] Maximálně 160 mg v týdnu 0/placebo v týdnu 1 N = 30	**Adalimumab[b,c] Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1** N = 47
Klinická remise podle PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinická odpověď podle PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Týden 52	
	Adalimumab[d] Maximálně 40 mg jednou za dva týdny N=31	**Adalimumab[e] Maximálně 40 mg jednou týdně** N=31
Klinická remise podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinická odpověď podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a adalimumab 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[c] Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně
Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnu 4 a 6
Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry
Pozn. 3: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční ebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52

Z pacientů léčených adalimumabem, kteří během udržovacího období podstoupili opětovnou indukční léčbu, dosáhlo 2/6 (33 %) klinické odpovědi podle FMS v týdnu 52.

Kvalita života

U skupin léčených adalimumabem bylo pozorováno klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života ve skóre IMPACT III a WPAI (Care Productivity and Activity Impairment).

U skupin léčených adalimumabem vysokou udržovací dávkou maximálně 40 mg (0,6 mg/kg) týdně bylo pozorováno klinicky významné zvýšení (zlepšení) rychlosti růstu a klinicky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu v porovnání s výchozím stavem.

Uveitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo nebo 20 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost < 30 kg) nebo 40 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost ≥ 30 kg) každý druhý týden v kombinaci se svou úvodní dávkou methotrexátu.

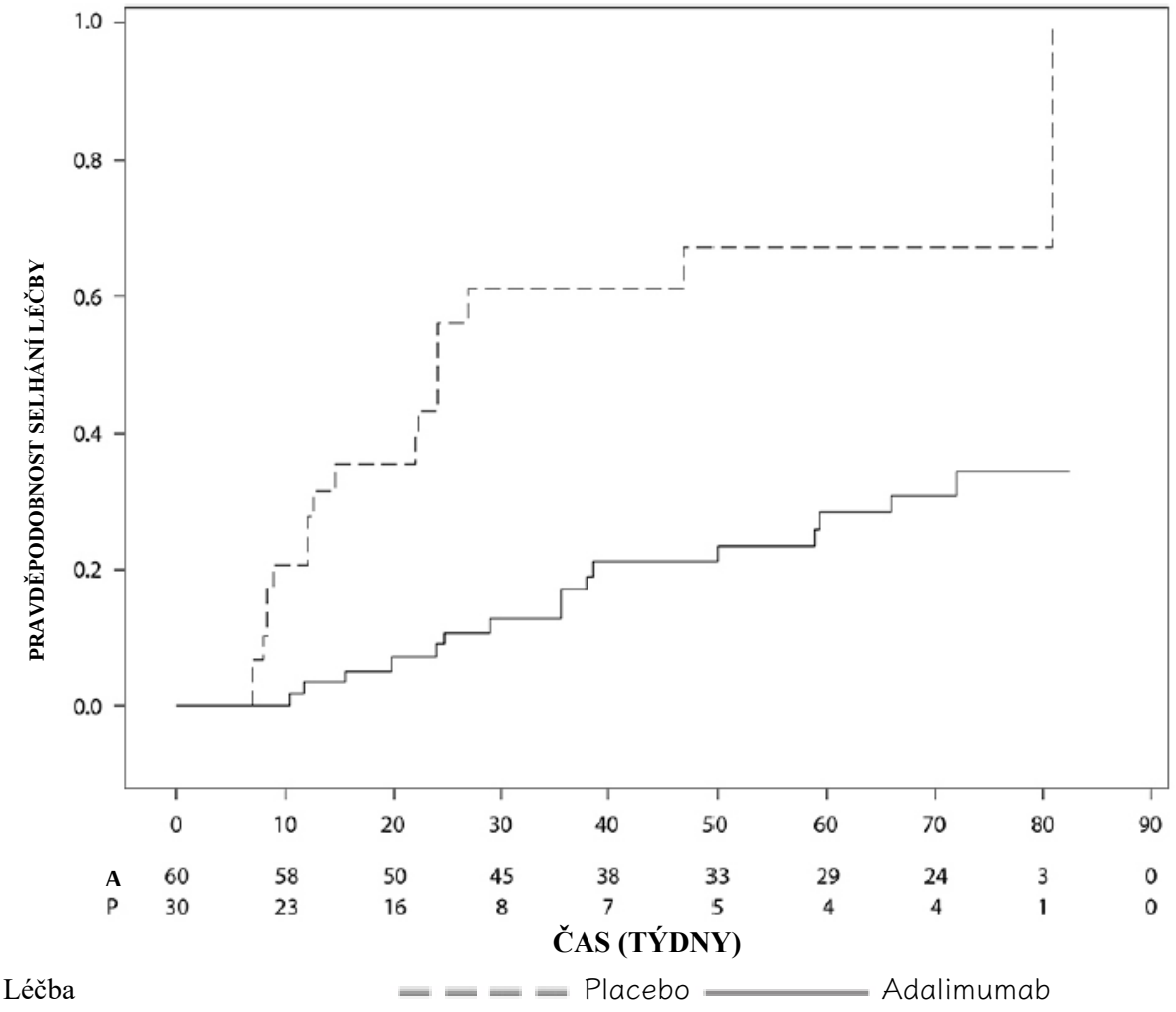
Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby. Kritériem pro stanovení selhání léčby bylo zhoršení nebo trvalé nezlepšení očního zánětu, částečné zlepšení s rozvojem trvalých očních

komorbidit nebo zhoršení očních komorbidit, nepovolené použití souběžných léčivých přípravků a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 1, P < 0,0001 z logrank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak je uvedeno podle hodnoty poměru rizik (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



Poznámka: P = Placebo (počet v riziku); H = Adalimumab (počet v riziku).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po podání dávky 24 mg/m^2 (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu v séru v ustáleném stavu (hodnoty měřené od 20. do 48. týdne) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) při současném podávání methotrexátu.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m^2, byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) u těch pacientů, kteří používali adalimumab bez methotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) u těch, kteří současně užívali methotrexát.

Po podání dávky 24 mg/m^2 (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace (hodnoty naměřené v týdnu 24) adalimumabu v ustáleném stavu 8,8 ± 6,6 µg/ml při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml při současném podávání methotrexátu.

Po podání dávky 0,8 mg/kg (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pediatrickým pacientům s chronickou ložiskovou psoriázou byla průměrná nejnižší ± SD koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu přibližně 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Expozice adalimumabu u dospívajících pacientů s HS byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky napříč indikacemi u dalších pediatrických pacientů (pediatrická psoriáza, juvenilní idiopatická artritida, pediatrická Crohnova choroba a entezopatická artritida). Doporučený režim dávkování u dospívajících s HS je 40 mg každý druhý týden. Vzhledem k tomu, že expozice adalimumabu může být ovlivněna tělesnou hmotností, může být u adolescentů s vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování 40 mg jednou týdně.

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou v otevřené fázi studie byly úvodní dávky adalimumabu v týdnech 0 a 2 buď 160/80 mg, nebo 80/40 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti, přičemž hranicí byla hmotnost 40 kg. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 a dostávali v pokračovací léčbě buď standardní dávku (40/20 mg každý druhý týden), nebo sníženou dávku (20/10 mg každý druhý týden) v závislosti na jejich tělesné hmotnosti. Průměrné nejnižší (±SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacientů ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacientů < 40 mg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvávali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu v týdnu 52 9,5 ± 5,6 µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a 3,5 ± 2,2 µg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každý druhý týden pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každý druhý týden na jednou týdně, byly průměrné (±SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, jednou týdně) a 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, jednou týdně).

Expozice adalimumabu u pediatrických pacientů s uveitidou byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky se zkříženou indikací u dalších pediatrických pacientů (psoriáza u dětí, juvenilní idiopatická artritida, Crohnova nemoc u dětí a entezopatická artritida). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky u dětí ve věku < 6 let. Předpokládané expozice ukazují, že bez methotrexátu může úvodní dávka vést k počátečnímu zvýšení systémové expozice.

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace
Na základě dat z klinické studie u pacientů s JIA (pJIA a ERA) byl stanoven vztah expozice-odpověď mezi plazmatickými koncentracemi a PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 µg/ml (95% CI: 1–6 µg/ml).

Vztah expozice-odpověď mezi koncentrací adalimumabu a účinností u pediatrických pacientů se závažnou chronickou ložiskovou psoriázou byl stanoven pro PASI 75 a PGA jasný nebo minimální, v uvedeném pořadí. PASI 75 a PGA jasný nebo minimální se zvyšoval se zvyšujícími se koncentracemi

adalimumabu s podobnou zjevnou EC50 přibližně 4,5 μg/ml (95% CI 0,4–47,6 a 1,9–10,5, v uvedeném pořadí).

Dospělí

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64 %, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (Vss) se pohyboval mezi 5–6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou představovala 31–96 % sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg adalimumabu každý druhý týden byla průměrná nejnižší koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5 μg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8–9 μg/ml (při současném podávání methotrexátu). Nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním podávání 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

U dospělých pacientů s psoriázou byla průměrná nejnižší koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 5 μg/ml při léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden v monoterapii.

Při použití dávky 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2, bylo u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 7–8 μg/ml v týdnu 2 a 4. Průměrné nejnižší ustálené koncentrace v týdnu 12 do týdne 36 byly přibližně 8–10 μg/ml při léčbě dávkou adalimumabu 40 mg jednou týdně.

Při použití úvodní dávky 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 40 mg adalimumabu v týdnu 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukční fáze léčby dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 μg/ml. Při úvodní dávce 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, došlo v průběhu indukční fáze léčby k dosažení nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 μg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku 40 mg adalimumabu každý druhý týden, byly pozorovány průměrné nejnižší ustálené hladiny přibližně 7 μg/ml.

Po subkutánním podání dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny na základě tělesné hmotnosti pediatrickým pacientům s ulcerózní kolitidou byla nejnižší sérová koncentrace v ustáleném stavu v 52. týdnu 5,01±3,28 μg/ml. U pacientů, kteří dostávali 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, byla průměrná (±SD) nejnižší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu v 52. týdnu 15,7±5,60 μg/ml.

U dospělých pacientů s uveitidou, jimž byla podána úvodní dávka 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje týdnem 1, byly zjištěny střední hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 μg/ml.

Populační farmakokinetické a farmakokineticko/farmakodynamické modelování a simulace předpověděly srovnatelné expozice a účinnost adalimumabu u pacientů léčených dávkou 80 mg jednou za dva týdny při srovnání s dávkou 40 mg jednou týdně (včetně dospělých pacientů s RA, HS, UC, CD nebo psoriázou, dospívajících pacientů s HS a pediatrických pacientů ≥ 40 kg s CD a UC).

Eliminace

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1 300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v

séru (nevázaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo studováno u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského *(Macaca fascicularis)*, kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (9–17 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Ani studie karcinogenity, ani standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Mannitol
Chlorid sodný
Monohydrát kyseliny citronové
Natrium-citrát
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Idacio 40 mg/0,8 ml injekční roztok pro pediatrické použití může být uchováván při teplotě až 25 °C po dobu až 28 dnů. Injekční lahvička musí být chráněna před světlem a musí být zlikvidována, pokud se nepoužije během těchto 28 dnů.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Idacio 40 mg/0,8 ml injekční roztok pro pediatrické použití v injekční lahvičce pro jednorázové použití

0,8 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo typu I) s pryžovou zátkou (syntetická pryž) a hliníkovým krimpovacím uzávěrem.
Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku, 1 sterilní injekční stříkačku, 1 sterilní jehlu, 1 adaptér k injekční lahvičce a 2 tampóny napuštěné alkoholem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechen nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/19/1356/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. dubna 2019
Datum prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Švýcarsko

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Rakousko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referečních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst.7 směrnice 2001/83/EC a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizací RMP.

Aktualizovaný RMP se předkládá:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Informační kartička (pro dospělého i detského pacienta) obsahuje následující důležité části:
- infekce, včetně tuberkulózy
- rakovina
- problémy nervového systému
- očkování

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,8ml předplněná injekční sříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, mannitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
2 předplněné injekční stříkačky
2 tampóny napuštěné alkoholem
6 předplněných injekčních stříkaček
6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání
Pouze k jednorázovému použití

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Další možnosti uchovávání viz příbalová informace.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1356/002
EU/1/19/1356/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Idacio 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ STŘÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Idacio 40 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno 0,8ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, mannitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
2 předplněná pera
2 tampóny napuštěné alkoholem
6 předplněných per
6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání
Pouze k jednorázovému použití

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Další možnosti uchovávání viz příbalová informace.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1356/003
EU/1/19/1356/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Idacio 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA PERU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Idacio 40 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Idacio 40 mg/0,8 ml injekční roztok pro pediatrické použití
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,8ml injekční lahvička obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, mannitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička
1 sterilní injekční stříkačka
1 sterilní jehla
1 adaptér injekční lahvičky
2 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání
Každá z komponent je určena pouze k jednorázovému použití

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1356/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Idacio 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Idacio 40 mg/0,8 ml injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

40 mg/0,8 ml

6. JINÉ

Pouze k jednorázovému použití

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku pro pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Idacio a během léčby přípravkem Idacio. Mějte tuto informační kartičku pro pacienta vždy při sobě během Vaší léčby a po dobu 4 měsíců od poslední injekce přípravku Idacio, která byla Vám (nebo Vašemu dítěti) podána.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se prosím svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Idacio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Idacio používat
3. Jak se přípravek Idacio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Idacio uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Idacio a k čemu se používá

Přípravek Idacio obsahuje léčivou látku adalimumab, což je lék, který působí na Váš imunitní (obranný) systém.

Přípravek Idacio je určen k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:
- revmatoidní artritida
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ankylozující spondylitida
- axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- psoriatická artritida
- psoriáza
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida a
- neinfekční uveitida

Léčivá látka v přípravku Idacio, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cílem pro adalimumab je jiná bílkovina označovaná jako tumor nekrotizující faktor (TNFα), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNFα blokuje přípravek Idacio působení TNFα a snižuje zánět u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Idacio se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tyto léky nefungují dostatečně dobře, bude Vám k léčbě revmatoidní artritidy podán přípravek Idacio.

Přípravek Idacio je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Idacio může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšit tělesné funkce.

Přípravek Idacio se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Idacio podávat samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se obvykle prvně objeví v dětství.

Přípravek Idacio se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let. Zpočátku mohou být pacientům podávány jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně dobře nefungují, bude pacientům k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy podán přípravek Idacio.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Přípravek Idacio se používá k léčbě těchto onemocnění u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tyto léky nebudou dostatečně dobře fungovat, bude Vám podán přípravek Idacio ke zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocněné kloubů v souvislosti s lupénkou (psoriázou).

Přípravek Idacio se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Idacio může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit fyzické funkce.

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé onemocnění kůže, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztluštění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Idacio se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Idacio se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 4 do 17 let, u kterých léky aplikované na kůži a léčba UV zářením buď neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhotrvající a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako je oblast pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Idacio se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. Přípravek Idacio pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně dobře nefungují, bude Vám podán přípravek Idacio.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Idacio se používá k léčbě Crohnovy choroby u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, bude Vám ke zmírnění známek a příznaků Crohnovy choroby podán přípravek Idacio.

Ulcerózní kolitida u dospělích a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Idacio se používá k léčbě středně těžké a těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí ve věku od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud u Vás tyto léky nebudou dostatečně dobře fungovat, bude Vám ke zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění podán přípravek Idacio.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.
Tento zánět vede ke zhoršení zraku a/nebo k výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Idacio tento zánět snižuje.

Přípravek Idacio se používá k léčbě:
- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka
- dětí ve věku od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Idacio používat

Nepoužívejte přípravek Idacio

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci, včetně tuberkulózy, sepse (otravy krve) nebo jiné oportunní infekce (neobvyklé infekce v souvislosti s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, jako např. horečka, rány, pocit

únavy, problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Idacio se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže se u Vás vyskytnou alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si více přípravku Idacio a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Idacio na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.

- Při léčbě přípravkem Idacio můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte sníženou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažnější a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi nebo jinými neobvyklými infekčními organizmy, a sepsi (otravu krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, rány, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Idacio.

Tuberkulóza (TBC)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Idacio Vás lékař vyšetří, zda se u Vás známky a příznaky tuberkulózy nevyskytují. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší informační kartičky pro pacienta. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že jste byl(a) na tuberkulózu preventivně přeléčen(a). Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestovní/opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste pobýval(a) nebo cestoval(a) do oblastí, kde se často vyskytují plísňové infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.

- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Vir hepatitidy typu B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na

infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovit) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud je Vám více než 65 let, můžete být během používání přípravku Idacio náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař byste měli věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Idacio. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou příznaky infekce, jako je horečka, rány, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Operace nebo stomatologické výkony

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte, prosím, svého lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Idacio. Váš lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Idacio.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, jako je roztroušená skleróza, postihující ochrannou vrstvu okolo nervů), nebo jestliže se u Vás demyelinizační onemocnění objeví, lékař určí, zda Vám má být přípravek Idacio podán nebo zda pokračovat v léčbě přípravkem Idacio. Pokud se u Vás objeví příznaky, jako jsou změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Určité očkovací látky obsahují živé ale oslabené formy bakterií nebo virů, jež vyvolávají onemocnění, a nesmí být během léčby přípravkem Idacio podávány v případě, že by mohly vyvolat vznik infekcí. Poraďte se se svých lékařem dříve, než Vám bude podána nějaká očkovací látka. Doporučuje se, aby děti pokud možno absolvovaly všechna doporučená očkování pro daný věk dítěte, před zahájením léčby přípravkem Idacio. Pokud Vám byl přípravek Idacio podán během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců od poslední dávky přípravku, která Vám byla podána v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky o použití přípravku Idacio v těhotenství, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste trpěl(a) nebo trpíte závažnými problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhání a jste léčen(a) přípravkem Idacio, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající příznaky srdečního selhání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, tvorba modřin, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které pomáhají v boji proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá nebo jste náchylní k tvorbě modřin nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNFα byly popsány velmi vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mohou mít vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukemie (rakovina postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Idacio, riziko onemocnění lymfomem, leukemií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Idacio.

- U pacientů léčených adalimumabem byly navíc pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znamínka nebo oblasti poškozené kůže změní vzhled, sdělte to lékaři.

- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNFα blokátorem, byly hlášeny případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, zda je pro Vás léčba blokátorem TNFα vhodná.

- Vzácně může vést léčba přípravkem Idacio k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Idacio používat.
- Přípravek Idacio nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Nepoužívejte 40 mg předplněnou injekční stříkačku nebo 40 mg předplněné pero, pokud jsou doporučeny dávky jiné než 40 mg.

Další léčivé přípravky a přípravek Idacio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Idacio lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolestem, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Idacio nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu, stejně jako jiných antagonistů TNF, a léčivé látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí, a jiných možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.
Doporučuje se, abyste se vyvarovala otěhotnění a užívala adekvátní antikoncepci během používání přípravku Idacio a po dobu alespoň 5 měsíců od poslední injekce přípravku Idacio. Pokud otěhotníte, vyhledejte svého lékaře.

Přípravek Idacio smí být používán během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.

Přípravek Idacio lze podávat během kojení.

Jestliže jste používala přípravek Idacio během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Idacio (více informací viz bod týkající se očkování)

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Idacio může mít podružný vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Idacio se může objevit pocit točení hlavy (závrať) a poruchy vidění.

Přípravek Idacio obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Idacio používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Idacio se podává injekčně pod kůži (subkutánně). U pacientů, kteří vyžadují dávku nižší než 40 mg, má být použit jiný typ balení přípravku Idacio, a to přípravek Idacio 40 mg v injekční lahvičce.

Doporučené dávky přípravku Idacio pro každé schválené použití jsou uvedeny v následující tabulce.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospělí	40 mg každý druhý týden	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Idacio pokračuje v podávání methotrexátu. Jestliže Váš lékař rozhodne, že podávání methotrexátu není nevhodné, lze podávat přípravek Idacio samostatně. Jestliže máte revmatoidní artritidu a během léčby přípravkem Idacio Vám není podáván methotrexát, je možné, že Váš lékař rozhodne, že Vám podá 40 mg přípravku Idacio každý týden nebo 80 mg každý druhý týden.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti, dospívající a dospělí ve věku od 2 let s hmotností 30 kg nebo více	40 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se
Děti a dospívající ve věku od 2 let s hmotností od 10 kg do 30 kg	20 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti, dospívající a dospělí ve věku od 6 let s hmotností 30 kg nebo více	40 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se
Děti a dospívající ve věku od 6 let s hmotností od 15 kg do 30 kg	20 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se

Ložisková psoriáza		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce v jednom dni) následovaná 40 mg dávkou podávanou každý druhý týden, jejíž podání se zahajuje za jeden týden po podání úvodní dávky. Je nutné, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Idacio po tak dlouhou dobu, po kterou určil Váš lékař.	Není-li dávka dostatečně účinná, může lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo na 80 mg každý druhý týden.
Děti a dospívající ve věku od 4 do 17 let s hmotností 30 kg nebo více	Úvodní dávka 40 mg následovaná o jeden týden později dávkou 40 mg. Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající ve věku od 4 do 17 let s hmotností od 15 kg do 30 kg	Úvodní dávka 20 mg následovaná o jeden týden později dávkou 20 mg. Poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.	Neuplatňuje se

Hidradenitis suppurativa		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospělí	Úvodní dávka 160 mg (podávaná jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovaná o dva týdny později dávkou 80 mg (podávanou jako dvě 40 mg injekce v jednom dni). Po dalších dvou týdnech pokračujte s dávkou 40 mg každý týden nebo s dávkou 80 mg každý druhý týden, tak jak Vám předepsal Váš lékař.	Doporučuje se, abyste denně postižená místa antisepticky omyli.
Dospívající ve věku od 12 do 17 let s hmotností 30 kg nebo více	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden, jejíž podání se zahajuje týden po podání úvodní dávky.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo na 80 mg každý druhý týden. Doporučuje se, abyste denně postižená místa antisepticky omyli.

Crohnova choroba		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti, dospívající a dospělí ve věku od 6 let s hmotností 40 kg nebo více	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Je-li vyžadována rychlejší odpověď, může Vám Váš lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (podávanou jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovanou o dva týdny později dávkou 80 mg (podávanou jako dvě 40 mg injekce v jednom dni). Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo na 80 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající ve věku od 6 do 17 let s hmotností méně než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Je-li vyžadována rychlejší odpověď, může Vám Váš lékař předepsat první dávku 80 mg (podávanou jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následovanou o dva týdny později dávkou 40 mg. Poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 20 mg každý týden.

Ulcerózní kolitida		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospělí	Úvodní dávka 160 mg (podávaná jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná o dva týdny později dávkou 80 mg (podávanou jako dvě 40 mg injekce v jednom dni) Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo na 80 mg každý druhý týden.
Děti a dospívající ve věku od 6 do17 let s hmotností 40 kg nebo více	Úvodní dávka 160 mg (podávaná jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě jdoucích dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40 mg injekce v jednom dni) o dva týdny později. Poté je obvyklá dávka 80 mg každý druhý týden	Pacienti, kterým je 18 let a užívají 80 mg každý druhý týden, mají pokračovat v předepsané dávce.
Děti a dospívající ve věku od 6 do17 let s hmotností nižší než 40 kg	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce za jeden den), následovaná 40 mg (jako jedna 40 mg injekce) o dva týdny později. Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Pacienti, kterým je 18 let a užívají 40 mg každý druhý týden, mají pokračovat v předepsané dávce.

Neinfekční uveitida		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce), následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, jejíž podání se zahajuje jeden týden po podání úvodní dávky. Je nutné, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Idacio po tak dlouhou dobu, po kterou určil Váš lékař.	Podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém může během léčby přípravkem Idacio pokračovat. Přípravek Idacio lze rovněž podávat samostatně.
Děti a dospívající ve věku od 2 let s hmotností méně než 30 kg	20 mg každý druhý týden	Váš lékař Vám může předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování. Doporučuje se používat přípravek Idacio v kombinaci s methotrexátem.
Děti a dospívající ve věku od 2 let s hmotností alespoň 30 kg	40 mg každý druhý týden	Váš lékař Vám může předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování. Doporučuje se používat přípravek Idacio v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Idacio se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné informace o tom, jak aplikovat injekci přípravku Idacio, jsou uvedeny v bodě 7 “Návod k použití”.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Idacio, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Idacio častěji, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství, než bylo určeno. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Idacio

Pokud si zapomenete podat injekci, máte si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Idacio

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Idacio ukončit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až za 4 měsíce nebo i později po poslední dávce přípravku Idacio.

Neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete kterékoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- otok obličeje, rukou, nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání, které se zhorší v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete čehokoli z níže uvedeného:

- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo kašel;
- příznaky problémů s nervy, jako je brnění, snížená citlivost, dvojité vidění, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako je otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky, které naznačují krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při používání adalimumabu:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastydnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)
- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně současného zánětu žaludku a střev);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;

- oční infekce;
- záněty očního víčka a otok oka;
- závrať (pocit točení hlavy);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- krevní výron (pevný otok obsahující vysráženou krev);
- kašel;
- astma;
- zkrácení dechu;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (zahrnující suchost očí a suchost v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otok (nahromadění tekutiny v těle, která způsobí otok postižené tkáně);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)
- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- záněty oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevují jako onemocnění nazývané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (postižení nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév;
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;

- edém obličeje (otok obličeje);
- zánět žlučníku, žlučníkové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematodes (onemocnění imunitního systému zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)
- leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- srdeční zástava;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace střeva (proděravění střevní stěny);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce virem hepatitidy B;
- autoimunitní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřovitou vyrážkou);
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematodes);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)
- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži.
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí);
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý).

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
  zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)
- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšená hladina kyseliny močové v krvi;

- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátek v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)
- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)
- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Idacio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno jednotlivé předplněné stříkačky přípravku Idacio uchovávat při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 28 dní – ujistěte se, že je přípravek chráněn před světlem.

Jakmile se přípravek vyjme z chladničky za účelem jeho uchovávání při pokojové teplotě, **musí být** předplněná injekční stříkačka **použita během 28 dní nebo zlikvidována,** a to i tehdy, byla-li poté, co byla z chladničky vyjmuta, vrácena zpět do chladničky.

Poznamenejte si datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z chladničky, a také datum, po kterém musí být zlikvidována.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Idacio obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg v 0,8 ml roztoku.

- Pomocnými látkami jsou dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, mannitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Idacio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Idacio 40 mg injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako sterilní 0,8 ml čirý bezbarvý roztok obsahující 40 mg adalimumabu.

Přípravek Idacio v předplněné injekční stříkačce je dodáván ve skleněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly a s úchyty na prsty. Jedno balení obsahuje 2 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček a 2 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem.

Přípravek Idacio je k dispozici jako injekční lahvička, předplněná injekční stříkačka a jako předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.

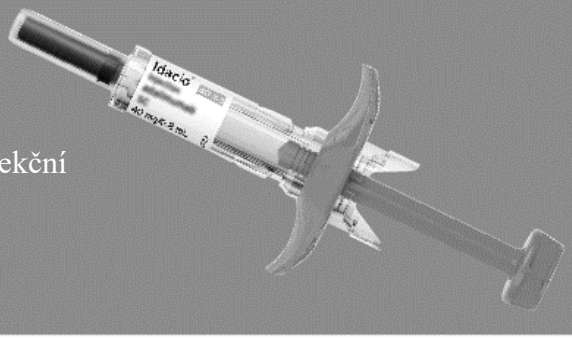
7. Návod k použití

Je důležité, abyste si před podáním injekce přípravku Idacio, přečetli, porozuměli a řídili se následujícím Návodem k použití.Váš poskytovatel zdravotních služeb Vám ukáže, jak správně připravit a podat injekci přípravku Idacio pomocí předplněné injekční stříkačky předtím než ji sami poprvé použijete. Obraťte se na svého poskytovatele zdravotních služeb, mate-li jakékoli dotazy.

7. Návod k použití

Idacio®

Jednorázová předplněná injekční stříkačka (adalimumab) pro subkutánní injekci
40mg



Poznámka : obrázky jsou pouze pro ilustrační účely

Před použitím přípravku Idacio v předplněné injekční stříkačce si pozorně přečtěte veškeré tyto pokyny.

Důležité informace

- Přípravek Idacio v předplněné injekční stříkačce smíte použít pouze tehdy, pokud jste byli proškoleni zdravotnickým pracovníkem o tom, jak správně předplněnou injekční stříkačku používat.
- Idacio je předplněná injekční stříkačka určená pouze k jednorázovému použití
- Předplněná injekční stříkačka přípravku Idacio je vybavena průhledným bezpečnostním chráničem jehly, který po dokončení podání injekce zakryje jehlu.
- Děti mladší 12 let si nesmí samy podat injekci, injekce musí být podána proškoleným dospělým.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku přípravku Idacio a odpadní nádobu na ostré předměty mimo dosah a dohled dětí.
- **Netřepejte**. Třepání může poškodit předplněnou injekční stříkačku i lék.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku přípravku Idacio, pokud je tekutina zakalená nebo nesprávně zbarvená, nebo pokud obsahuje částice nebo vločky. Tekutina má být čirá a bezbarvá.
- **Nesnažte se** aktivovat průhledný bezpečnostní chránič jehly před podáním injekce.
- **Nevkládejte** prsty do otvoru průhledného bezpečnostního chrániče jehly.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku přípravku Idacio, pokud byla vystavena mrazu nebo ponechána na přímém slunečním světle.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku přípravku Idacio, pokud upadla nebo se rozbila, protože předplněná injekční stříkačka může být rozbitá, ikdyž nevídíte prasklinu.
  Namísto toho použijte novou předplněnou injekční stříkačku.

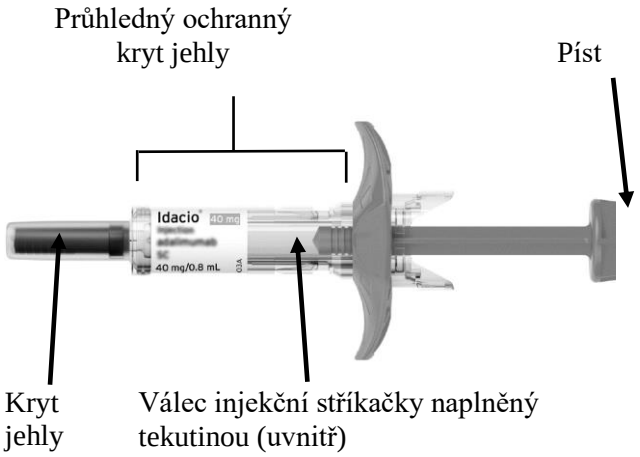
Informace o uchovávání

- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Je-li to nutné, např. během cestování, lze jednotlivou předplněnou injekční stříkačku uchovávat při pokojové teplotě po dobu až 28 dnů.

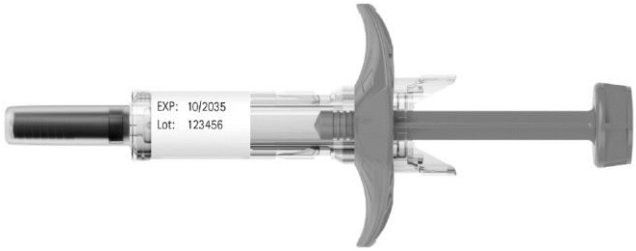
Seznamte se s předplněnou injekční stříkačkou přípravku Idacio

Před použitím

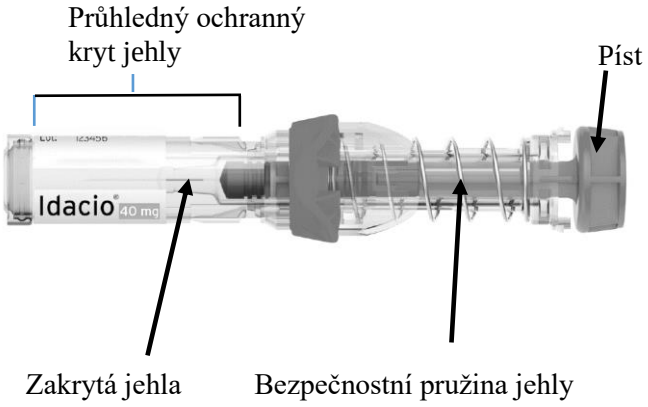
Pohled zepředu



Pohled zezadu



Po použití



Krok 1 Připravte se na podání injekce

Jedna krabička přípravku Idacio v předplněné injekční stříkačce obsahuje dvě nebo šest injekčních stříkaček.

1.1 Připravte si čistou rovnou plochu, jako je stůl nebo pult, která je dobře osvětlená.

1.2 Budete rovněž potřebovat (Obrázek A):

- tampón napuštěný alkoholem (je obsažen v krabičce)
- bavlněný tampón nebo gázu a
- odpadní nádobu na ostré předměty

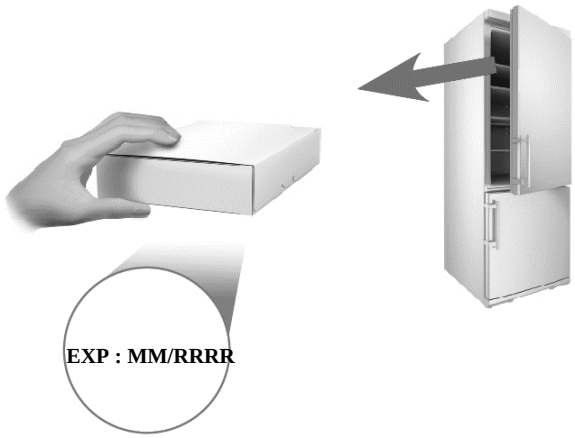
Otevřete odpadní nádobu na ostré předměty, aby byla připravena k použití.

Obrázek A

1.3 Vyjměte krabičku z chladničky (Obrázek B).

1.4 Zkontrolujte dobu použitelnosti na boční straně krabičky (Obrázek B).

Upozornění: Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

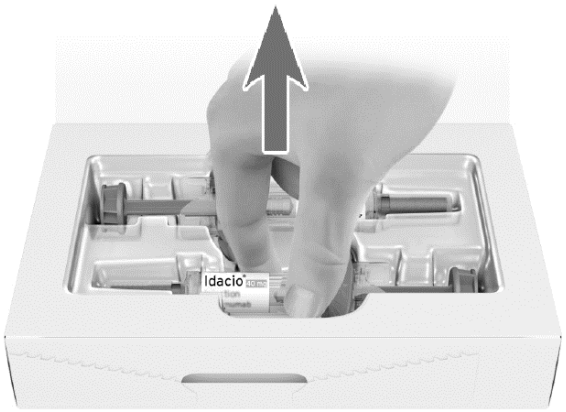


Obrázek B

1.5 Varování: Nevyndávejte injekční stříkačku za píst nebo za kryt jehly. Mohlo by to vést k poškození injekční stříkačky nebo k aktivaci průhledného bezpečnostního chrániče jehly. Vyndejte injekční stříkačku z původní krabičky:

- umístěte dva prsty na střed průhledného bezpečnostního chrániče jehly
- vyjměte injekční stříkačku z obalu tahem kolmo vzhůru (Obrázek C).

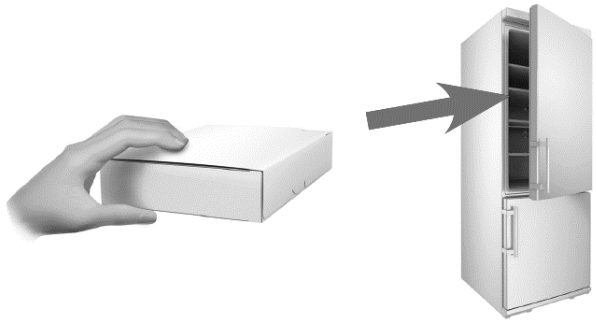
Položte ji na čistou rovnou plochu.



Obrázek C

1.6 Umístěte zbylé injekční stříkačky v původní krabičce, zpět do chladničky (Obrázek D).

Přečtěte si informace o uchovávání, abyste věděli, jak uchovávat nepoužité injekční stříkačky.



Obrázek D

1.7 Ponechte injekční stříkačku při pokojové teplotě po dobu 30 minut, aby se lék ohřál na pokojovou teplotu.

Injekční podání studeného léku může být bolestivé (Obrázek E).

Obrázek E

Upozornění: Neohřívejte injekční stříkačku žádným jiným způsobem, jako např. v mikrovlnné troubě, v horké vodě nebo na přímém slunci.

Upozornění: Nesundávejte kryt jehly zatímco se injekční stříkačka ohřívá na pokojovou teplotu.

Krok 2 Umyjte si ruce

2.1 Důkladně si umyjte ruce mýdlem a vodou (Obrázek F) a osušte si je.

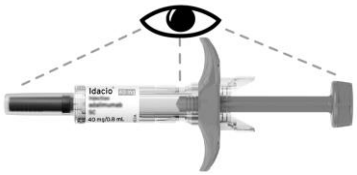
Upozornění: Použití rukavic nenahrazuje nutnost si umýt ruce.

Obrázek F

Krok 3 Zkontrolujte injekční stříkačku

3.1 Zkontrolujte injekční stříkačku, abyste se ujistili, že:

- injekční stříkačka, průhledný bezpečnostní chránič jehly a kryt jehly nejsou prasklé nebo rozbité (Obrázek G).

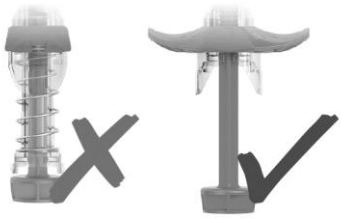


Obrázek G

- kryt jehly je bezpečně nasazen (Obrázek H).

Obrázek H

- bezpečnostní pružina jehly není roztažená (Obrázek I).



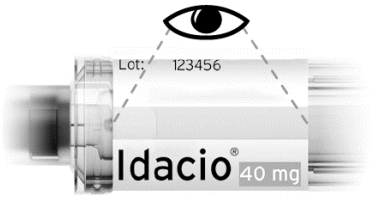
Obrázek I

Upozornění: Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud vykazuje jakékoli známky poškození. Vykazuje-li známky poškození, vyhodtě injekční stříkačku do odpadní nádoby na ostré předměty a kontaktujte svého zdravotnického pracovníka nebo lékárníka.

3.2 Zkontrolujte tekutinu, abyste se ujistili, že:

- je tekutina čirá, bezbarvá a bez přítomnosti částic (Obrázek J).

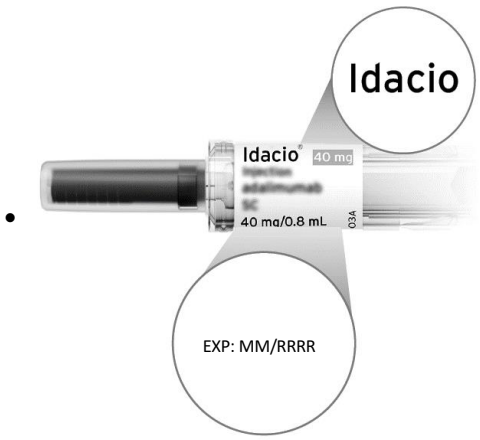
  Upozornění: Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud tekutina obsahuje částice nebo je-li zakalená nebo zbarvená, nebo pokud obsahuje vločky.



Obrázek J

3.3 Zkontrolujte štítek, abyste se ujistili, že:

- na injekční stříkačce je uveden název Idacio (Obrázek K).
- doba použitelnosti, která je uvedena na injekční stříkačce, neuplynula (Obrázek K).



Obrázek K

Upozornění: Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud:

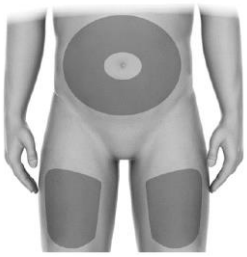
- na injekční stříkačce není uveden název Idacio.
- doba použitelnosti, která je uvedena na inječní stříkačce, uplynula.

V takovýchto případech vyhoďte injekční stříkačku do odpadní nádoby na ostré předměty a kontaktujte svého zdravotnického pracovníka nebo lékárníka.

Krok 4 Zvolte místo vpichu

4.1 Zvolte místo vpichu (Obrázek L) na:

- přední straně stehen
- břichu (podejte injekci ve vzdálenosti alespoň 5 centimetrů od pupku).



Obrázek L

4.2 Pokaždé zvolte jiné místo vpichu (ve vzdálenosti alespoň 2,5 centimetrů od předchozího místa vpichu), aby se zmírnilo zarudnutí, podráždění nebo jiné kožní problémy.

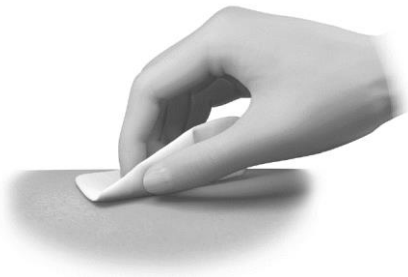
Upozornění: Nepodávejte injekci do mist, která jsou bolavá (citlivá), zhmožděla, zarudlá, zatvrdlá, zjizvená, nebo kde máte strie.

Upozornění: Pokud máte psoriázu (lupénku), **nepodávejte** injekci do lézí nebo do zarudlých, ztluštělých, vyvýšených nebo šupinatých ložisek.

Krok 5 Očistěte místo vpichu

5.1 Otřete kůži místa vpichu tampónem napuštěným alkoholem, aby se očistila (Obrázek M)

Upozornění: Nefoukejte na místo vpichu, ani se jej **nedotýkejte** poté, co jste jej očistili.



Obrázek M

Krok 6 Podejte injekci

6.1 Odstraňte kryt jehly

- Vždy držte injekční stříkačku za průhledný bezpečnostní chránič jehly.
- Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala vzhůru a sejměte kryt jehly pohybem ve směru, kterým míří jehla. (Obrázek N).

Obrázek N

Je možné, že na špičce jehly uvidíte kapky tekutiny.

- Vyhoďte kryt jehly.

Upozornění: Nedotýkejte se jehly.

6.2 Nadzvedněte kůži v místě vpichu

- Držte injekční stříkačku tak, jako byste drželi tužku.
- Druhou rukou jemně nadzvedněte kůži (bez toho, abyste ji mačkali), aby se zabránilo podání injekce do svalu (Obrázek O).

Obrázek O

6.3 Zasuňte jehlu

- Rychlým, krátkým pohybem zasuňte celou jehlu do kůže pod úhlem 45° až 90° (Obrázek P).

Obrázek P

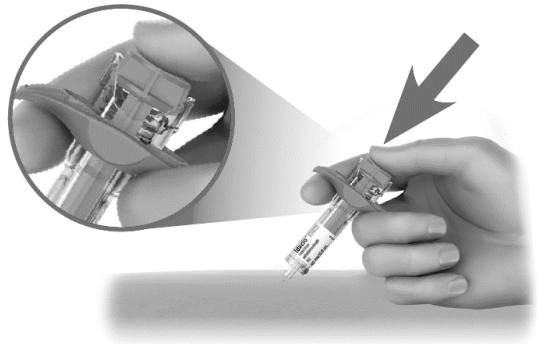
- Po zasunutí jehly uvolněte kůži, kterou jste měli nadzvedlou.

6.4 Podejte injekci

- Pomocí palce jemně stlačte píst zcela dolů (Obrázek Q).

Obrázek Q

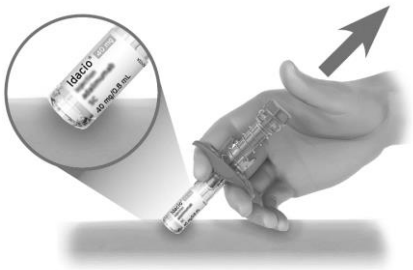
- Poté píst domáčkněte, aby se zajistilo, že se injekcí podá celá dávka (Obrázek R).
- Držte injekční stříkačku pevně pod stejným úhlem bez toho, abyste s ní hýbali (Obrázek R).



Obrázek R

Nevysunujte jehlu z kůže, je-li píst stlačený.

Pomalu uvolňujte palec.To umožní, aby se jehla vysunula směrem vzhůru do průhledného bezpečnostního chrániče jehly a celá se zakryla (Obrázek S).



Obrázek S

Upozornění: Zavolejte svému zdravotnickému pracovníkovi nebo lékárníkovi:

- pokud jste si injekcí nepodali celou dávku nebo
- pokud se průhledný bezpečnostní chránič jehly nezaktivoval po podání injekce

Upozornění: Nepoužívejte opakovaně injekční stříkačku v případě, kdy jste injekcí podali pouze část jejího obsahu.

Nepokoušejte se opětovně nasadit kryt jehly na jehlu, jelikož byste si mohli způsobit zranění jehlou.

6.5 Pokud je na místě vpichu krev nebo tekutina, jemně na kůži přitlačte bavlněný tampón nebo gázu (Obrázek T).

Obrázek T

Krok 7 Vyhoďte injekční stříkačku

7.1 Ihned po použití vyhoďte použitou injekční stříkačku do odpadní nádoby na ostré předměty (Obrázek U).

Obrázek U

Upozornění: Uchovávejte odpadní nádobu na ostré předměty mimo dosah dětí.

Upozornění: Nevyhazujte injekční stříkačku do domácího odpadu.

Pokud nemáte k dispozici odpadní nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu, kterou máte doma, a která:

- je vyrobena z vysoce odolného plastu;
- lze uzavřít těsnícím víkem odolným vůči propíchnutí; což zabrání vypadnutí ostrých předmětů z nádoby
- stojí rovně a je stabilní během používání,
- je odolná vůči protečení a
- je správně označena varováním, že obsahuje nebezpečný odpad

7.2 Jakmile bude odpadní nádoba na ostré předměty téměř plná, je nutné abyste se řídili lokálními pokyny co se týče správného způsobu likvidace odpadní nádoby na ostré předměty

Použitou odpadní nádobu na ostré předměty **nerecyklujte**.

Krok 8 Zaznamenejte si injekci

8.1 Abyste si lépe zapamatovali kdy a do jakého místa podat příští injekci, veďte si záznamy o datech, kdy jste si injekci podali a o místech vpichu injekce (Obrázek V).

Obrázek V

Příbalová informace: informace pro pacienta

Idacio 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku pro pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Idacio a během léčby přípravkem Idacio. Mějte tuto informační kartičku pro pacienta vždy při sobě během Vaší léčby a po dobu 4 měsíců od poslední injekce přípravku Idacio, která byla Vám (nebo Vašemu dítěti) podána.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se prosím svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Idacio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Idacio používat
3. Jak se přípravek Idacio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Idacio uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Idacio a k čemu se používá

Přípravek Idacio obsahuje léčivou látku adalimumab, což je lék, který působí na Váš imunitní (obranný) systém.

Přípravek Idacio je určen k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- revmatoidní artritida
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ankylozující spondylitida
- axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- psoriatická artritida
- psoriáza
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida a
- neinfekční uveitida

Léčivá látka v přípravku Idacio, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cílem pro adalimumab je jiná bílkovina označovaná jako tumor nekrotizující faktor (TNFα), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNFα blokuje přípravek Idacio působení TNFα a snižuje zánět u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Idacio se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tyto léky nefungují dostatečně dobře, bude Vám k léčbě revmatoidní artritidy podán přípravek Idacio.

Přípravek Idacio je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Idacio může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšit tělesné funkce.

Přípravek Idacio se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Idacio podávat samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se obvykle prvně objeví v dětství.

Přípravek Idacio se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let. Zpočátku mohou být pacientům podávány jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u tyto léky nefungují dostatečně dobře, bude pacientům k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy bude pacientům podán přípravek Idacio.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Přípravek Idacio se používá k léčbě těchto onemocnění u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tyto léky nebudou dostatečně dobře fungovat, bude Vám podán přípravek Idacio ke zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocněné kloubů v souvislosti s lupénkou (psoriázou).

Přípravek Idacio se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Idacio může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit fyzické funkce.

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztluštění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Idacio se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Idacio se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 4 do 17 let, u kterých léky aplikované na kůži a léčba UV zářením buď neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhotrvající a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako je oblast pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Idacio se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. Přípravek Idacio pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud na tyto léky dostatečně dobře nefungují, bude Vám podán přípravek Idacio.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Idacio se používá k léčbě Crohnovy choroby u dospělých a dětí ve věku od 6 do 17 let. Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, bude Vám ke zmírnění známek a příznaků Crohnovy choroby podán přípravek Idacio.

Ulcerózní kolitida u dospělích a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Idacio se používá k léčbě středně těžké a těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí ve věku od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud u Vás tyto léky nebudou dostatečně dobře fungovat, bude Vám ke zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění podán přípravek Idacio.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Tento zánět vede ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Idacio tento zánět snižuje.

Přípravek Idacio se používá k léčbě:

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka
- dětí ve věku od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Idacio používat

Nepoužívejte přípravek Idacio

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci, včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiné oportunní infekce (neobvyklé infekce v souvislosti s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, jako např.

horečka, rány, pocit únavy, problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Idacio se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže se u Vás vyskytnou alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si více přípravku Idacio a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Idacio na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.

- Při léčbě přípravkem Idacio můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte sníženou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažnější a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi parazity nebo bakteriemi nebo jinými neobvyklými infekčními organizmy, a sepsi (otravu krve), Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, rány, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Idacio.

Tuberkulóza (TBC)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Idacio, Vás lékař vyšetří, zda se u Vás známky a příznaky tuberkulózy nevyskytují. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší informační kartičky pro pacienta. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že jste byl(a) na tuberkulózu preventivně přeléčen(a). Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestovní/opakované infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste pobýval(aú nebo cestoval(a) do oblastí, kde se často vyskytují plísňové infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.

- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Vir hepatitidy typu B
- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovit) HBV infekce u lidí, kteří jsou

nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud je Vám více než 65 let, můžete být během používání přípravku Idacio náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař byste měli věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Idacio. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou příznaky infekce, jako je horečka, rány, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Operace nebo stomatologické výkony

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte, prosím, svého lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Idacio. Váš lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Idacio.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, jako je roztroušená skleróza, postihující ochrannou vrstvu okolo nervů), nebo jestliže se u Vás demyelinizační onemocnění objeví, lékař určí, zda Vám má být přípravek Idacio podán nebo zda pokračovat v léčbě přípravkem Idacio. Pokud se u Vás objeví příznaky, jako jsou změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Určité očkovací látky obsahují živé ale oslabené formy bakterií nebo virů, jež vyvolávají onemocnění, a nesmí být během léčby přípravkem Idacio podávány v případě, že by mohly vyvolat vzik infekcí. Poraďte se se svých lékařem dříve, než Vám bude podána nějaká očkovací látka. Doporučuje se, aby děti pokud možno absolvovali všechna doporučená očkování pro daný věk dítěte před zahájením léčby přípravkem Idacio. Pokud Vám byl přípravek Idacio podán během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců od poslední dávky přípravku, která Vám byla podána v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste informovala lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky o použití přípravku Idacio v těhotenství, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste trpěl(a) nebo trpíte závažnými problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhání a jste léčen(a) přípravkem Idacio musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající příznaky srdečního selhání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, tvorba modřin, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které pomáhají v boji proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, nebo jste náchylní k tvorbě modřin nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNFα byly popsány velmi vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mohou mít vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukemie (rakovina postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Idacio, riziko onemocnění lymfomem, leukemií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud používáte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Idacio.

- U pacientů léčených adalimumabem byly navíc pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znamínka nebo oblasti poškozené kůže změní vzhled, sdělte to lékaři.

- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNFα blokátorem, byly hlášeny případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, zda je pro Vás léčba blokátorem TNFα vhodná.

- Vzácně může vést léčba přípravkem Idacio k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Idacio používat.
- Přípravek Idacio nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Nepoužívejte 40 mg předplněnou injekční stříkačku nebo 40 mg předplněné pero, pokud jsou doporučeny dávky jiné než 40 mg.

Další léčivé přípravky a přípravek Idacio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Idacio lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolestem, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Idacio nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu, stejně jako jiných antagonistů TNF, a léčivé látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí, a jiných možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Doporučuje se, abyste se vyvarovala otěhotnění a užívala adekvátní antikoncepci během používání přípravku Idacio a po dobu alespoň 5 měsíců od poslední injekce přípravku Idacio. Pokud otěhotníte, vyhledejte svého lékaře.

Přípravek Idacio smí být používán během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.

Přípravek Idacio lze podávat během kojení.

Jestliže jste používala přípravek Idacio během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Idacio (více informací viz bod týkající se očkování).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Idacio může mít podružný vliv na schopnost řídit , jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Idacio se může objevit pocit točení hlavy (závrať) a poruchy vidění.

Přípravek Idacio obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Idacio používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Idacio se podává injekčně pod kůži (subkutánně). U pacientů, kteří vyžadují dávku nižší než 40 mg, má být použit jiný typ balení přípravku Idacio, a to přípravek Idacio 40 mg v injekční lahvičce.

Doporučené dávky přípravku Idacio pro každé schválené použití jsou uvedeny v následující tabulce.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospělí	40 mg každý druhý týden	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Idacio pokračuje v podávání methotrexátu. Jestliže Váš lékař rozhodne, že podávání methotrexátu není nevhodné, lze podávat přípravek Idacio samostatně. Jestliže máte revmatoidní artritidu a během léčby přípravkem Idacio Vám není podáván methotrexát, je možné, že Váš lékař rozhodne, že Vám podá 40 mg přípravku Idacio každý týden nebo 80 mg každý druhý týden.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti, dospívající a dospělí ve věku od 2 let s hmotností 30 kg nebo více	40 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se
Děti a dospívající ve věku od 2 let s hmotností od 10 kg do 30 kg	20 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti, dospívající a dospělí ve věku od 6 let s hmotností 30 kg nebo více	40 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se
Děti a dospívající ve věku od 6 let s hmotností od 15 kg do 30 kg	20 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se

Ložisková psoriáza		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce v jednom dni) následovaná 40 mg dávkou podávanou každý druhý týden, jejíž podání se zahajuje za jeden týden po podání úvodní dávky. Je nutné, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Idacio po tak dlouhou dobu, po kterou určil Váš lékař.	Není-li dávka dostatečně účinná, může lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo na 80 mg každý druhý týden.
Děti a dospívající ve věku od 4 do 17 let s hmotností 30 kg nebo více	Úvodní dávka 40 mg následovaná o jeden týden později dávkou 40 mg. Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající ve věku od 4 do 17 let s hmotností od 15 kg do 30 kg	Úvodní dávka 20 mg následovaná o jeden týden později dávkou 20 mg. Poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.	Neuplatňuje se

Hidradenitis suppurativa		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospělí	Úvodní dávka 160 mg (podávaná jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovaná o dva týdny později dávkou 80 mg (podávanou jako dvě 40 mg injekce v jednom dni). Po dalších dvou týdnech pokračujte s dávkou 40 mg každý týden nebo s dávkou 80 mg každý druhý týden, tak jak Vám předepsal Váš lékař.	Doporučuje se, abyste denně postižená místa antisepticky omyli.
Dospívající ve věku od 12 do 17 let s hmotností 30 kg nebo více	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden, jejíž podání se zahajuje týden po podání úvodní dávky.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo na 80 mg každý druhý týden. Doporučuje se, abyste denně postižená místa antisepticky omyli.

Crohnova choroba		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti, dospívající a dospělí ve věku od 6 let s hmotností 40 kg nebo více	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Je-li vyžadována rychlejší odpověď, může Vám Váš lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (podávanou jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovanou o dva týdny později dávkou 80 mg (podávanou jako dvě 40 mg injekce v jednom dni). Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo na 80 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající ve věku od 6 do 17 let s hmotností méně než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Je-li vyžadována rychlejší odpověď, může Vám Váš lékař předepsat první dávku 80 mg (podávanou jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následovanou o dva týdny později dávkou 40 mg. Poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 20 mg každý týden.

Ulcerózní kolitida		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospělí	Úvodní dávka 160 mg (podávaná jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná o dva týdny později dávkou 80 mg (podávanou jako dvě 40 mg injekce v jednom dni) Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo na 80 mg každý druhý týden.
Děti a dospívající ve věku od 6 do17 let s hmotností 40 kg nebo více	Úvodní dávka 160 mg (podávaná jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě jdoucích dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40 mg injekce v jednom dni) o dva týdny později. Poté je obvyklá dávka 80 mg každý druhý týden	Pacienti, kterým je 18 let a užívají 80 mg každý druhý týden, mají pokračovat v předepsané dávce.
Děti a dospívající ve věku od 6 do17 let s hmotností nižší než 40 kg	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce za jeden den), následovaná 40 mg (jako jedna 40 mg injekce) o dva týdny později. Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Pacienti, kterým je 18 let a užívají 40 mg každý druhý týden, mají pokračovat v předepsané dávce.

Neinfekční uveitida		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce), následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, jejíž podání se zahajuje jeden týden po podání úvodní dávky. Je nutné, abyste pokračoval(a) v podávání injekcí přípravku Idacio po tak dlouhou dobu, po kterou určil Váš lékař.	Podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém může během léčby přípravkem Idacio pokračovat. Přípravek Idacio lze rovněž podávat samostatně.
Děti a dospívající ve věku od 2 let s hmotností méně než 30 kg	20 mg každý druhý týden	Váš lékař Vám může předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování. Doporučuje se používat přípravek Idacio v kombinaci s methotrexátem.
Děti a dospívající ve věku od 2 let s hmotností alespoň 30 kg	40 mg každý druhý týden	Váš lékař Vám může předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování. Doporučuje se používat přípravek Idacio v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Idacio se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné informace o tom, jak aplikovat injekci přípravku Idacio, jsou uvedeny v bodě 7 “Návod k použití”.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Idacio, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Idacio častěji, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství, než bylo určeno. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Idacio

Pokud si zapomenete podat injekci, máte si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původněplánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Idacio

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Idacio ukončit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až za 4 měsíce nebo i později po poslední dávce přípravku Idacio.

Neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete kterékoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:
- silná vyrážka, kopřivka
- otok obličeje, rukou, nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání, které se zhorší v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete čehokoli z níže uvedeného:

- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo kašel;
- příznaky problem s nervy, jako je brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže, jako je otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky, které naznačují krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při používání adalimumabu:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastydnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)
- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně současného zánětu žaludku a střev);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;

- oční infekce;
- záněty očního víčka a otok oka;
- závrať (pocit točení hlavy);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- krevní výron (pevný otok obsahující vysráženou krev);
- kašel;
- astma;
- zkrácení dechu;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (zahrnující suchost očí a suchost v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otok (nahromadění tekutiny v těle, která způsobí otok postižené tkáně);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)
- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- záněty oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako onemocnění nazývané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (postižení nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév;
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;

- edém obličeje (otok obličeje);
- zánět žlučníku, žlučníkové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematodes (onemocnění imunitního systému zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)
- leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu a Guillain-Barré syndrom, onemocnění který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- srdeční zástava;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace střeva (proděravění střevní stěny);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce virem hepatitidy B;
- autoimunitní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřovitou vyrážkou);
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematodes);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)
- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži.
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí) ;
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý).

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)
- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšená hladina kyseliny močové v krvi;

- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátek v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)
- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)
- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, , sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Idacio uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno jednotlivé předplněné pero přípravku Idacio uchovávat při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 28 dní – ujistěte se, že je přípravek chráněn před světlem.
Jakmile se přípravek vyjme z chladničky za účelem jeho uchovávání při pokojové teplotě, **musí být** předplněné pero **použito během 28 dní nebo zlikvidováno,** a to i tehdy, bylo-li poté, co bylo z chladničky vyjmuto, vráceno zpět do chladničky.

Poznamenejte si datum, kdy jste pero poprvé vyjmul(a) z chladničky, a také datum, po kterém musí být zlikvidováno.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Idacio obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedno předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg v 0,8 ml roztoku.

- Pomocnými látkami jsou dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, mannitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Idacio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Idacio 40 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako sterilní 0,8 ml čirý bezbarvý roztok obsahující 40 mg adalimumabu.

Předplněné pero přípravku Idacio obsahuje předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Idacio. Jedno balení obsahuje 2 nebo 6 předplněných per a 2 nebo 6 alkoholem napuštěných tampónů.

Přípravek Idacio je k dispozici jako injekční lahvička, předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.

7. Návod k použití

Je důležité, abyste si před podáním injekce přípravku Idacio, přečetli, porozuměli a řídili se následujícím Návodem k použití.Váš poskytovatel zdravotních služeb Vám ukáže, jak správně připravit a podat injekci přípravku Idacio pomocí předplněného pera předtím než jej sami poprvé použijete. Obraťte se na svého poskytovatele zdravotních služeb, mate-li jakékoli dotazy.

Poznámka : obrázky jsou pouze pro ilustrační účely

Před použitím přípravku Idacio v předplněném peru si pozorně přečtěte veškeré tyto pokyny.

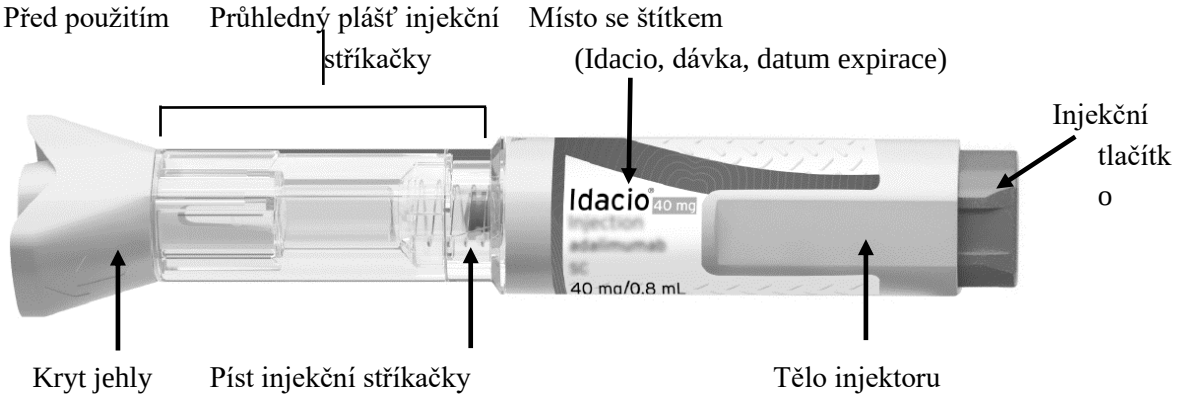
Důležité informace

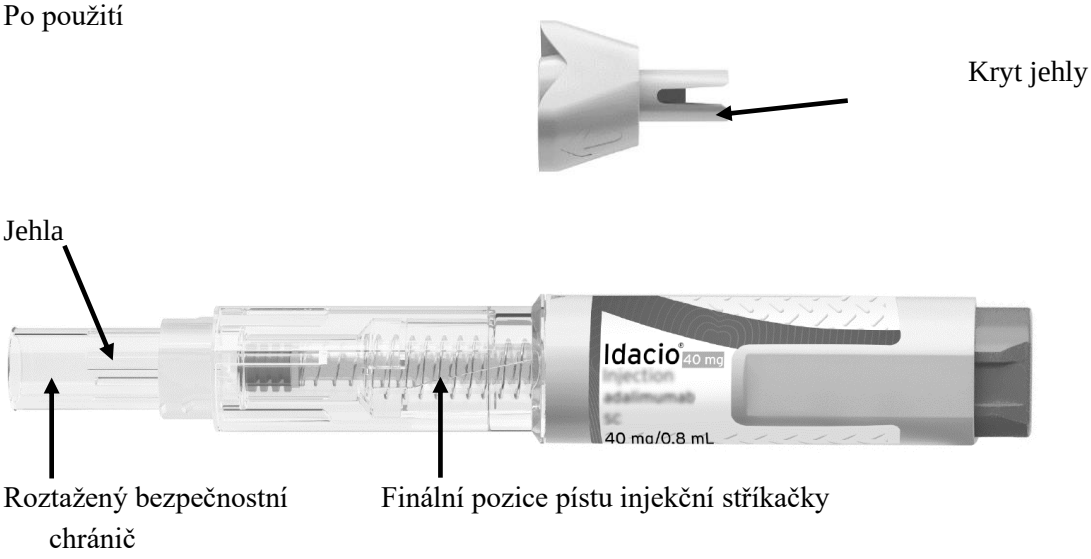
- Přípravek Idacio v předplněném peru smíte použít pouze tehdy, pokud jste byli proškoleni zdravotnickým pracovníkem o tom, jak jej správně používat.
- Přípravek Idacio v předplněném peru je předplněné pero k okamžitému a jednorázovému použití, které je určeno k podání celé dávku adalimumabu.
- Vždy podávejte injekci tak, jak jste byli proškoleni svým zdravotnickým pracovníkem.
- Děti mladší 12 let si nesmí samy podat injekci, injekce musí být podána proškoleným dospělým.
- Uchovávejte předplněné pero přípravku Idacio mimo dosah dětí.
- **Nevkládejte** prsty do otvoru bezpečnostního chrániče.
- **Nepoužívejte** předplněné pero přípravku Idacio, pokud byl vystaveno mrazu nebo ponecháno na přímém slunci.
- Zeptejte se svého zdravotnického pracovníka, máte-li nějaké dotazy nebo obavy.

Informace o uchovávání

- Uchovávejte předplněné pero v původní krabičce, aby bylo chráněno před světlem.
- Uchovávejte předplněné pero v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Je-li to nutné, např. během cestování, lze jednotlivé předplněné pero uchovávat při pokojové teplotě po dobu až 28 dnů.

Seznamte se s přípravkem Idacio v předplněném peru





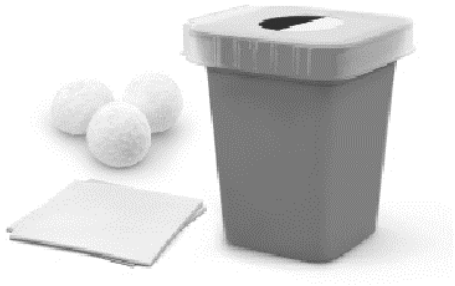
Krok 1 Připravte si injekci

Jedna krabička přípravku Idacio v předplněném peru obsahuje dvě nebo šest předplněných per.

1.1 Připravte si čistou, rovnou plochu, jako je stůl nebo pult, která je dobře osvětlená.

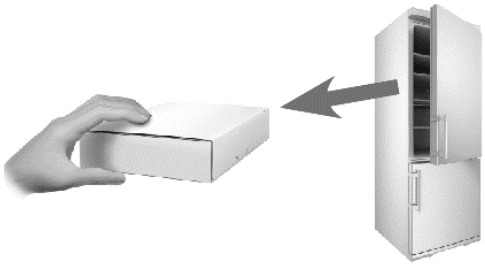
1.2 Budete rovněž potřebovat (Obrázek A):

- tampón napuštěný alkoholem (je obsažen v krabičce)
- bavlněný tampón nebo gázu a
- odpadní nádobu na ostré předměty



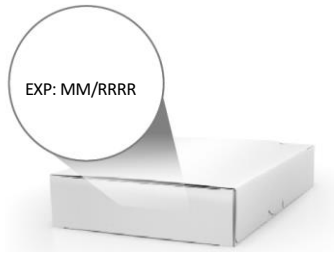
Obrázek A

1.3 Vyjměte krabičku z chladničky (Obrázek B).



Obrázek B

1.4 Zkontrolujte dobu použitelnosti na boční straně krabičky (Obrázek C).

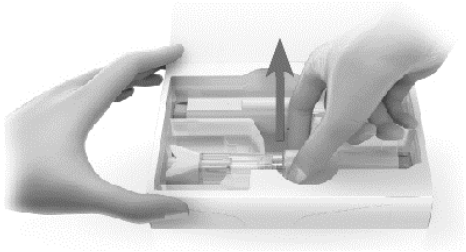


Obrázek C

Upozornění: Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

1.5 Vyjměte předplněné pero z původní krabičky:

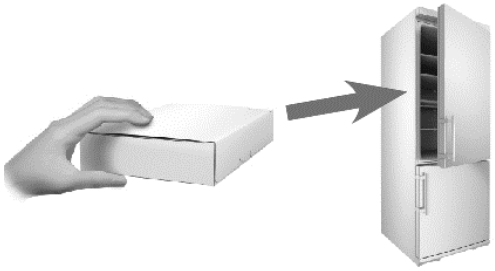
- umístěte dva prsty na místo, kde je štítek
- vyjměte předplněné pero z obalu tahem kolmo vzhůru (Obrázek D).



Obrázek D

Položte jej na čistou, rovnou plochu.

1.6 Umístěte zbylé předplněné pera, které se nachází v původní krabičce, zpět do chladničky (Obrázek E).



Obrázek E

Přečtěte si informace o uchovávání, abyste věděli, jak uchovávat nepoužité předplněné pera.

1.7 Ponechte předplněné pero při pokojové teplotě po dobu alespoň 30 minut, aby se lék ohřál na pokojovou teplotu (Obrázek F).

Obrázek F

Injekční podání studeného léku může být bolestivé.

Upozornění: Neohřívejte předplněné pero žádným jiným způsobem, jako např. v mikrovlnné troubě, v horké vodě nebo na přímém slunci.

Upozornění: Nesundávejte kryt jehly do doby, než jste připraveni podat injekci.

Krok 2 Umyjte si ruce

2.1 Umyjte si ruce mýdlem a vodou (Obrázek G) a dobře si je osušte.

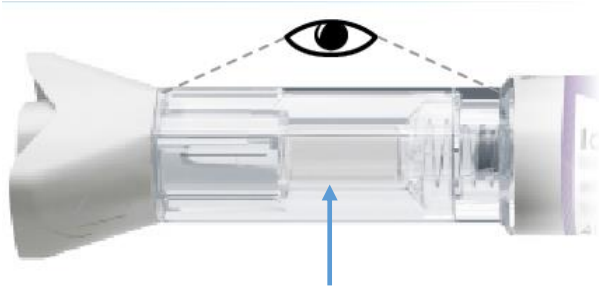
Upozornění: Použití rukavic nenahrazuje nutnost si umýt ruce.

Obrázek G

Krok 3 Zkontrolujte předplněné pero

3.1 Zkontrolujte průhledný plášť injekční stříkačky, abyste se ujistili, že:

- tekutina je čirá, bezbarvá a bez přítomnosti částic (Obrázek H).
- skleněná injekční stříkačka není prasklá nebo rozbitá (Obrázek H).



Průhledný plášť injekční stříkačky

Obrázek H

Upozornění: Nepoužívejte předplněné pero, pokud tekutina obsahuje částice nebo je zakalená nebo zbarvená, nebo pokud obsahuje vločky nebo vykazuje jiné vady.

V takovýchto případech jej vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty a kontaktujte svého zdravotnického pracovníka nebo lékárníka.

3.2 Zkontrolujte štítek, abyste se ujistili, že:

- na předplněném peru je uveden název Idacio (Obrázek I)
- doba použitelnosti, která je uvedena na předplněném peru, neuplynula (Obrázek I).

Obrázek I

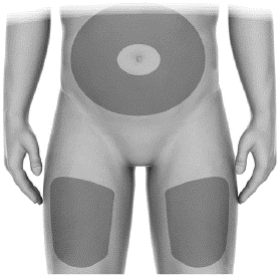
Upozornění: Nepoužívejte předplněné pero, pokud na štítku není uveden název Idacio a/nebo pokud uplynula doba použitelnosti, která je uvedena na štítku.

V takovýchto případech vyhoďte předplněné pero do odpadní nádoby na ostré předměty a kontaktujte svého zdravotnického pracovníka nebo lékárníka.

Krok 4 Zvolte místo vpichu

4.1 Zvolte místo vpichu (Obrázek J) na:

- přední straně stehen
- břichu (podejte injekci ve vzdálenosti alespoň 5 centimetrů od pupku).



Obrázek J

4.2 Pokaždé zvolte jiné místo vpichu (ve vzdálenosti alespoň 2,5 centimetrů od předchozího místa vpichu), aby se zmírnilo zarudnutí, podráždění nebo jiné kožní problémy.

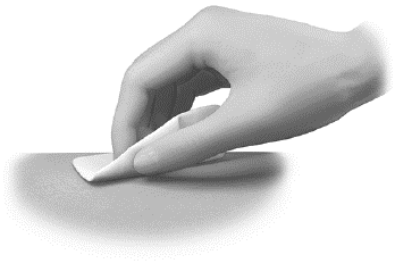
Upozornění: Nepodávejte injekci do míst, která jsou bolavá (citlivá), zhmožděla, zarudlá, zatvrdlá, zjizvená, nebo do míst, kde máte strie.

Upozornění: Pokud máte psoriázu (lupénku), **nepodávejte** injekci do lézí nebo do zarudlých, ztluštělých, vyvýšených nebo šupinatých ložisek.

Krok 5 Očistěte místo vpichu

5.1 Otřete kůži místa vpichu tampónem napuštěným alkoholem, abyste ji očistili (Obrázek K).

Upozornění: Nefoukejte na místo vpichu, ani se jej **nedotýkejte** poté, co místo vpichu očistíte.

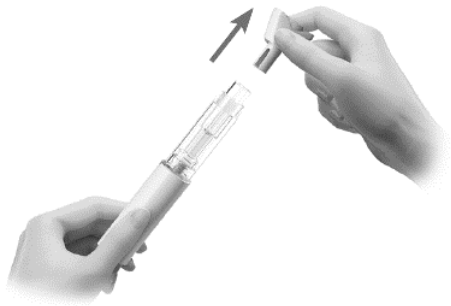


Obrázek K

Krok 6 Podejte injekci

6.1 Odstraňte kryt jehly

- Držte předplněné pero tak, aby jehla směřovala vzhůru a sejměte kryt jehly pohybem ve směru, kterým míří jehla (Obrázek L).



Obrázek L

Je možné, že na špičce jehly uvidíte kapky tekutiny.

- Vyhoďte kryt jehly.

Upozornění: Nekruťte krytem.

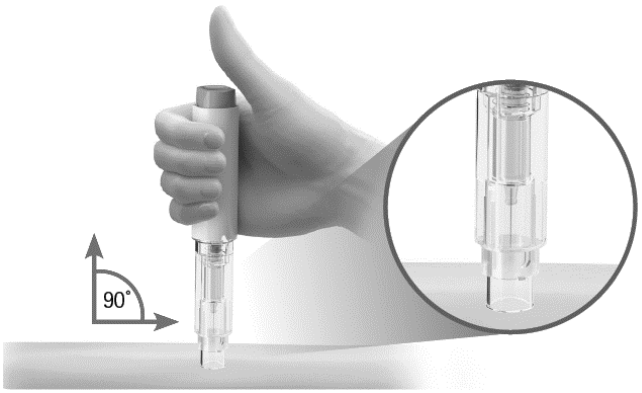
Upozornění: Nenasazujte zpět kryt na předplněné pero.

6.2 Poloha předplněného pera

- Držte předplněné pero tak, abyste viděli průhledný plášť injekční stříkačky.
- Umístěte palec nad (**nedotýkat se**) žluté injekční tlačítko (Obrázek M).

Obrázek M

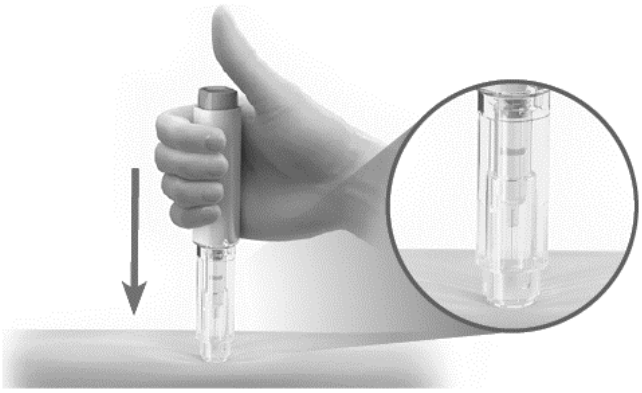
- Přitiskněte předplněné pero na kůži pod úhlem 90° (Obrázek N).



Obrázek N

Před podáním injekce

- Předplněné pero pevně přitiskněte na kůži a držte jej přitisklé až dojde k úplnému stlačení bezpečnostního chrániče.
  Tím dojde k odemknutí injekčního tlačítka (Obrázek O).

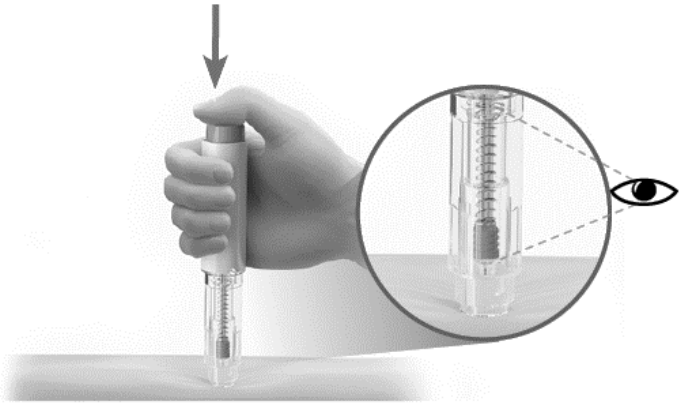


Obrázek O

Po podání injekce

6.3 Podejte injekci

- Stlačte injekční tlačítko (Obrázek P).
- Uslyšíte hlasité cvaknutí, které znamená, že bylo zahájeno podání injekce
- I nadále pevně DRŽTE předplněné pero
- SLEDUJTE píst injekční stříkačky, abyste se ujistili, že pohybuje směrem dolů (Obrázek P).



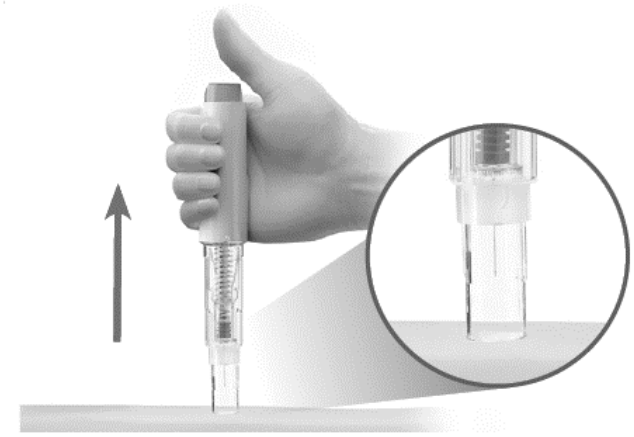
Obrázek P

Po podání injekce

Upozornění: Nezdvihejte předplněné pero od kůže do doby, než se píst posune zcela dolů a dojde k podání veškeré tekutiny.

- Jakmile se píst injekční stříkačky posune zcela dolů a přestane se pohybovat, držte předplněné pero ještě po dobu 5 vteřin.
- Zdvihnetě předplněné pero od kůže
(Obrázek Q).

Bezpečnostní chránič se sesune dolů a uzamkne se v dané poloze, abyste byli chráněni před kontaktem s jehlou (Obrázek Q).



Obrázek Q

Upozornění: Zavolejte svému zdravotnickému pracovníkovi nebo lékárníkovi v případě jakéhokoli problému.

6.4 Je-li na kůži krev nebo tekutina, ošetřete místo vpichu tak, že na něj jemně přitlačíte bavlněný tampón nebo gázu (Obrázek R).

Obrázek R

Krok 7 Vyhoďte Vaše předplněné pero

7.1 Ihned po použití vyhoďte použité předplněné pero do odpadní nádoby na ostré předměty (Obrázek S).

Obrázek S

Upozornění: Uchovávejte odpadní nádobu na ostré předměty mimo dosah dětí.

Upozornění: Nevyhazujte předplněné pero do domácího odpadu.

Pokud nemáte k dispozici odpadní nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu, kterou máte doma, a která:

- je vyrobena z vysoce odolného plastu;
- lze uzavřít těsnícím víkem odolným vůči propíchnutí; což zabrání vypadnutí ostrých předmětů z nádoby
- stojí rovně a je stabilní během používání,
- je odolná vůči protečení a
- je správně označena varováním, že obsahuje nebezpečný odpad

7.2 Jakmile bude odpadní nádoba na ostré předměty téměř plná, je nutné abyste se řídili lokálními pokyny co se týče správného způsobu likvidace odpadní nádoby na ostré předměty

Použitou odpadní nádobu na ostré předměty **nerecyklujte**.

Krok 8 Zaznamenajte si Vaši injekci

8.1 Abyste si lépe zapamatovali kdy a do jakého místa podat příští injekci, veďte si záznamy o datech, kdy jste si injekci podali a o místech vpichu injekce (Obrázek T).

Obrázek T

Příbalová informace: informace pro pacienta

Idacio 40 mg/0,8 ml injekční roztok pro pediatrické použití
adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám rovněž vydá informační kartu pro pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Idacio u Vašeho dítěte a během léčby přípravkem Idacio. Mějte tuto informační kartu pro pacienta vždy při sobě nebo u Vašeho dítěte během léčby a po dobu 4 měsíců od poslední injekce přípravku Idacio, která byla Vám (nebo Vašemu dítěti) podána.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Idacio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Idacio používat
3. Jak se přípravek Idacio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Idacio uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Idacio a k čemu se používá

Přípravek Idacio obsahuje léčivou látku adalimumab, což je lék, který působí na Váš imunitní (obranný) systém.

Přípravek Idacio je určen k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ložisková psoriáza u dětí
- hidradenitis suppurativa u dospívajících
- Crohnova choroba u dětí
- Ulcerózní kolitida u dětíuveitida u dětí

Léčivá látka v přípravku Idacio, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cílem pro adalimumab je jiná bílkovina označovaná jako tumor nekrotizující faktor (TNFα), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNFα blokuje přípravek Idacio působení TNFα a snižuje zánět u těchto onemocnění.

<u>Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida</u>

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se obvykle prvně objeví v dětství.

Přípravek Idacio se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy a entezopatické artritidy. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy podán přípravek Idacio.

Ložisková psoriáza u dětí

Ložisková psoriáza je kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztluštění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Idacio se používá k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 4 do 17 let, u kterých léky aplikované na kůži a léčba UV zářením buď nefungovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy označovaná jako acne inversa) je dlouhotrvající a často bolestivé zánětlivé onemocnění kůže. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), ze kterých může vytékat hnis. Postihuje nejčastěji specifické oblasti kůže, jako jsou oblast pod prsy, podpažní jamky, vnitřní strana stehen, třísla a hýždě. Na postižených plochách se mohou tvořit jizvy.

Přípravek Idacio se používá pro léčbu hidradenitis suppurativa u dospívajících ve věku od 12 let. Přípravek Idacio může snižovat počet uzlů a abscesů a bolest, která často souvisí s onemocněním. Nejprve můžete dostat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vám podán přípravek Idacio.

Crohnova choroba u dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Idacio se používá k léčbě Crohnovy choroby u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let. Zpočátku může Vaše dítě dostat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu ke snížení známek a příznaků jeho onemocnění podán přípravek Idacio.

Ulcerózní kolitida u dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva. Přípravek Idacio se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí ve věku od 6 do 17 let. Vašemu dítěti mohou být nejprve podány jiné léky. Pokud tyto léky nefungují dostatečně dobře, bude Vašemu dítěti podán přípravek Idacio ke zmírnění známek a příznaků jeho/jejího onemocnění.

Uveitida u dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo k výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Idacio tento zánět snižuje.

Přípravek Idacio se používá k léčbě dětí ve věku od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Idacio používat

Nepoužívejte přípravek Idacio

- jestliže je Vaše dítě alergické na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- jestliže má Vaše dítě závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otravy krve) nebo jiné oportunní infekce (neobvyklé infekce v souvislosti s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vašeho dítěte vyskytují příznaky infekce, jako např. horečka, rány, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).

- jestliže Vaše dítě trpí středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Idacio se poraďte s lékařem Vašeho dítěte nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže se u Vašeho dítěte vyskytnou alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte mu další injekci přípravku Idacio a kontaktujte ihned lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže má Vaše dítě nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Idacio na lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte lékaře.

- Při léčbě přípravkem Idacio může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud má sníženou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažnější a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi nebo jinými neobvyklými infekčními organizmy, a sepsi (otravu krve)., Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky, jako je horečka, rány, pocit únavy nebo problémy se zuby. Lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Idacio.

Tuberkulóza (TBC)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Idacio lékař Vaše dítě vyšetří, zda se známky a příznaky tuberkulózy u něj nevyskytují. To znamená, že u Vašeho dítěte podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení a výsledky těchto vyšetření zaznamená do informační karty pro pacienta Vašeho dítěte. Pokud Vaše dítě prodělalo tuberkulózu, anebo bylo v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) lékaři. K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že Vaše dítě bylo na tuberkulózu preventivně přeléčeno. Pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned lékaři.

Cestovní/opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud Vaše dítě pobývalo nebo cestovalo do oblastí, kde se často vyskytují plísňové infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.

- Informujte lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Vir hepatitidy typu B

- Jestliže je Vaše dítě nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže má aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že by mohlo být ohroženo infekcí HBV, sdělte to lékaři. Lékař Vaše dítě na infekci HBV vyšetří. Přípravek Idacio může reaktivovat (obnovit) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud Vaše dítě bere jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

Příznaky infekce

- Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky infekce, jako je horečka, rány, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Operace a stomatologické výkony

- Pokud má být Vašemu dítěti provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte, prosím, lékaře, že je léčeno přípravkem Idacio. Lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Idacio.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže má Vaše dítě demyelinizační onemocnění (onemocnění, jako je roztroušená skleróza, postihující ochrannou vrstvu okolo nervů), nebo jestliže se u něj demyelinizační onemocnění objeví, lékař určí, zda mu má být podán přípravek Idacio nebo zda pokračovat v léčbě přípravkem Idacio. Pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky, jako jsou změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Určité očkovací látky obsahují živé ale oslabené formy bakterií nebo virů, jež vyvolávají onemocnění, a nesmí být během léčby přípravkem Idacio podávány v případě, že by mohly vyvolat vznik infekcí. Prosím, poraďte se se svým lékařem dříve než bude Vaše dítě očkováno. Doporučuje se, aby děti pokud možno absolvovaly všechna doporučená očkování pro daný věk dítěte před zahájením léčby přípravkem Idacio. Pokud Vám byl přípravek Idacio podán během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců od poslední dávky přípravku, která Vám byla podána v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste informovala lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky o použití přípravku Idacio v těhotenství, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste informoval(a) Vašeho lékaře, pokud Vaše dítě trpělo nebo trpí závažnými problémy se srdcem. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytuje mírné srdeční selhání a je léčeno přípravkem Idacio, musí být lékařem pečlivě sledován stav jeho srdce. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající příznaky srdečního selhání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat lékaře. Lékař rozhodne, zda má Vaše dítě používat přípravek Idacio.

Horečka, tvorba modřin, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které pomáhají v boji proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže má Vaše dítě horečku, která neodeznívá, je náchylné k tvorbě modřin nebo snadno krvácí, případně je velmi bledé, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí a dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNFα byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mohou mít vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukemie (rakovina postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže Vaše dítě používá přípravek Idacio, riziko onemocnění lymfomem, leukemií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud Vaše dítě užívá azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Idacio.

- U pacientů léčených adalimumabem byly navíc pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znamínka nebo oblasti poškozené kůže změní vzhled, sdělte to lékaři.

- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNFα blokátorem, byly hlášeny případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže Vaše dítě trpí CHOPN nebo hodně kouří, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro něj léčba blokátorem TNFα vhodná.

- Vzácně může vést léčba přípravkem Idacio k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Další léčivé přípravky a přípravek Idacio

Informujte lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Přípravek Idacio lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolestem, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Idacio nesmí Vaše dítě z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu, stejně jako jiných antagonistů TNF, a léčivé látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí, a jiných možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím lékaře.

Těhotenství a kojení

Pokud se domníváte, že Vaše dítě může být těhotné, nebo plánuje otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat.

Vašemu dítěti se doporučuje, aby se vyvarovalo otěhotnění a používalo adekvátní antikoncepci během používání přípravku Idacio a po dobu alespoň 5 měsíců od poslední injekce přípravku Idacio. Pokud Vaše dítě otěhotní, vyhledejte lékaře svého dítěte.

Přípravek Idacio smí být používán během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.

Přípravek Idacio lze podávat během kojení.

Jestliže byl Vašemu dítěti během těhotenství podán přípravek Idacio, může být jeho dítě náchylnější k infekcím. Je důležité, abyste informoval(a) dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky o použití přípravku Idacio během těhotenství dříve než dítě Vašeho dítěte bude očkováno (více informací viz bod týkající se očkování).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Idacio může mít podružný vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Idacio se může u Vašeho dítěte objevit pocit točení hlavy (závrať) a poruchy vidění.

Přípravek Idacio obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Idacio používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á) některou z instrukcí nebo máte jakékoli otázky, poraďte se s lékařem Vašeho dítěte nebo lékárníkem. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Idacio, pokud Vaše dítě potřebuje jinou dávku.

Přípravek Idacio se podává injekčně pod kůži (subkutánní podání). Pro použití je k dispozici 40 mg předplněná injekční stříkačka a 40 mg předplněné pero.

Doporučené dávky přípravku Idacio pro každé schválené použití jsou uvedeny v následující tabulce.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti, dospívající a dospělí ve věku od 2 let s hmotností 30 kg nebo více	40 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se
Děti a dospívající ve věku od 2 let s hmotností od 10 kg do 30 kg	20 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti, dospívající a dospělí ve věku od 6 let s hmotností 30 kg nebo více	40 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se
Děti a dospívající ve věku od 6 let s hmotností od 15 kg do 30 kg	20 mg každý druhý týden	Neuplatňuje se

Ložisková psoriáza u dětí		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti a dospívající ve věku od 4 do 17 let s hmotností 30 kg nebo více	Úvodní dávka 40 mg následovaná o jeden týden později dávkou 40 mg. Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající ve věku od 4 do 17 let s hmotností od 15 kg do 30 kg	Úvodní dávka 20 mg následovaná o jeden týden později dávkou 20 mg. Poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.	Neuplatňuje se

Hidradenitis suppurativa		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Dospívající ve věku od 12 do 17 let s hmotností 30 kg nebo více	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden, jejíž podání se zahajuje týden po podání úvodní dávky.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo na 80 mg každý druhý týden. Doporučuje se, abyste denně postižená místa antisepticky omyli.

Crohnova choroba u dětí		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti a dospívající ve věku od 6 do 17 let s hmotností 40 kg nebo více	Úvodní dávka 80 mg (podávaná jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Je-li vyžadována rychlejší odpověď, může lékař Vašeho dítěte předepsat úvodní dávku 160 mg (podávanou jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovanou o dva týdny později dávkou 80 mg (podávanou jako dvě 40 mg injekce v jednom dni). Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo na 80 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající ve věku od 6 do 17 let s hmotností méně než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Je-li vyžadována rychlejší odpověď, může lékař Vašeho dítěte předepsat úvodní dávku 80 mg (podávanou jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následovanou o dva týdny později dávkou 40 mg. Poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.	Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg každý týden.

Ulcerózní kolitida u dětí		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti a dospívající od 6 do 17 let s hmotností 40 kg nebo více	Úvodní dávka 160 mg (podanná jako čtyři 40mg injekce v jednom dni nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě jdoucích dnů), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce v jednom dni) o dva týdny později. Poté je obvyklá dávka 80 mg každý druhý týden.	Pacienti, kterým je 18 let a užívají 80 mg každý druhý týden, mají pokračovat v předepsané dávce.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s hmotností nižší než 40 kg	Úvodní dávka 80 mg (podanná jako dvě 40mg v jednom dni), následovaná 40 mg (jako jedna 40mg injekce) o dva týdny později. Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.	Pacienti, kterým je 18 let a užívají 40 mg každý druhý týden, mají pokračovat v předepsané dávce.

Uveitida u dětí		
Věk a tělesná hmotnost	**Jaké množství přípravku a jak často jej používat?**	**Poznámky**
Děti a dospívající ve věku od 2 let s hmotností méně než 30 kg	20 mg každý druhý týden	Lékař Vašeho dítěte může předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování. Doporučuje se používat přípravek Idacio v kombinaci s methotrexátem.
Děti a dospívající ve věku od 2 let s hmotností 30 kg nebo více	40 mg každý druhý týden	Lékař Vašeho dítěte může předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování. Doporučuje se používat přípravek Idacio v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Idacio se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné informace o tom, jak aplikovat injekci přípravku Idacio, jsou uvedeny v bodě 7 “Návod k použití”.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Idacio, než jste měl(a)

Pokud jste nechtěně aplikoval(a) větší množství roztoku přípravku Idacio nebo pokud jste přípravek Idacio aplikoval(a) častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte lékaře a oznamte mu, že Vaše dítě dostalo větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku nebo injekční lahvičku, a to i když je prázdná.

Jestliže jste použil(a) méně přípravku Idacio, než jste měl(a)
Pokud jste dítěti nechtěně aplikoval(a) menší množství roztoku přípravku Idacio nebo pokud jste přípravek Idacio aplikoval(a) méně často, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte lékaře a oznamte mu, že Vaše dítě dostalo menší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku nebo injekční lahvičku, a to i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Idacio

Pokud svému dítěti zapomenete podat injekci přípravku Idacio, máte mu ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté svému dítěti podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže Vaše dítě přestalo používat přípravek Idacio

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Idacio přerušit, musí být konzultováno s lékařem Vašeho dítěte. Po ukončení léčby se Vašemu dítěti mohou příznaky vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léku, zeptejte se lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až za 4 měsíce nebo později po poslední dávce přípravku Idacio.

Neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete kterékoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:
- silná vyrážka, kopřivka;
- otok obličeje, rukou, nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání, které se zhorší v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete čehokoli z následujícího:
- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo kašel;
- příznaky problémů s nervy, jako je brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže, jako je otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky, které naznačují krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při používání adalimumabu:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastydnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)
- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně současného zánětu žaludku a střev);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční infekce;
- závratě (pocit točení hlavy);
- záněty očního víčka a otok oka;

- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- krevní výron (pevný otok obsahující vysráženou krev);
- kašel;
- astma;
- zkrácení dechu;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otok (nahromadění tekutiny v těle, která způsobí otok postižené tkáně);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)
- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- záněty oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanoma (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako onemocnění nazývané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervu);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév;
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- edém obličeje (otok obličeje);
- zánět žlučníku, žlučníkové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);

- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematodes (onemocnění imunitního systému zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)
- leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- srdeční zástava;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace střeva (proděravění střevní stěny);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce virem hepatitidy B;
- autoimunitní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a s puchýřovitou vyrážkou);
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematodes);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)
- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži.
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí) ;
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)
- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšená hladina kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;

- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátek v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)
- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)
- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Idacio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiný způsob uchovávání:
Je-li to potřeba (například pokud cestujete), může být přípravek Idacio uchováván při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 28 dní – ujistěte se, že je přípravek chráněn před světlem.
Jakmile se přípravek vyjme z chladničky za účelem jeho uchovávání při pokojové teplotě, **musí být** injekční lahvička **použita během 28 dní nebo zlikvidována,** a to i tehdy, byla-li poté, co byla z chladničky vyjmuta, vrácena zpět do chladničky.

Poznamenejte si datum, kdy jste injekční lahvičku poprvé vyjmul(a) z chladničky, a také datum, po kterém musí být zlikvidována.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Idacio obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje adalimumabum 40 mg v 0,8 ml roztoku.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, mannitol, chlorid sodný, monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Idacio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Idacio 40 mg injekční roztok (injekce) pro pediatrické použití je dodáván jako sterilní 0,8 ml čirý bezbarvý roztok obsahující 40 mg adalimumabu.

Přípravek Idacio 40 mg injekční roztok pro pediatrické použití je dodáván ve skleněné injekční lahvičce. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku (0,8 ml sterilního roztoku), 1 sterilní injekční stříkačku, 1 sterilní jehlu, 1 adaptér k injekční lahvičce a 2 tampóny napuštěné alkoholem.

Přípravek Idacio je k dispozici jako injekční lahvička, předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.

7. Návod k použití

Je důležité, abyste si před podáním injekce přípravku Idacio, přečetli, porozuměli a řídili se následujícím Návodem k použití.Váš poskytovatel zdravotních služeb Vám ukáže, jak správně připravit a podat injekci přípravku Idacio pomocí soupravy s injekční stříkačkou předtím, než ji sami poprvé použijete. Obraťte se na svého poskytovatele zdravotních služeb, mate-li jakékoli dotazy.

Poznámka : obrázky jsou pouze pro ilustrační účely

Před použitím soupravy s injekční lahvičkou přípravku Idacio si pozorně přečtěte veškeré tyto pokyny.

Důležité informace

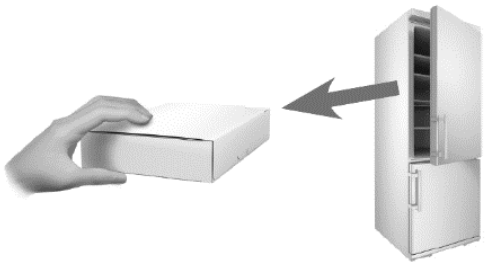
- Soupravu s injekční lahvičkou přípravku Idacio smíte použít pouze tehdy, pokud jste byli proškoleni zdravotnickým pracovníkem o tom, jak ji správně používat.
- Souprava s injekční lahvičkou přípravku Idacio je určena pouze k jednorázovému použití.
- Děti si nesmí samy podat injekci, injekce musí být podána proškoleným dospělým.
- Uchovávejte veškeré komponenty soupravy s injekční lahvičkou přípravku Idacio a odpadní nádobu na ostré předměty mimo dosah a dohled dětí.
- **Netřepejte** injekční stříkačkou, ani injekční lahvičkou.
  Třepání by mohlo způsobit poškození.
- Kontaktujte svého zdravotnického pracovníka nebo lékárníka, máte-li jakékoli dotazy nebo potřebujete-li pomoci.

Informace o uchovávání

- Uchovávejte soupravu s injekční lahvičkou přípravku Idacio v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem.
- Uchovávejte soupravu s injekční lahvičkou přípravku Idacio v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Je-li to nutné, např. během cestování, lze soupravu s injekční lahvičkou přípravku Idacio uchovávat při pokojové teplotě po dobu až 28 dnů.

Krok 1 Přichystejte si jednotlivé komponenty obsažené v balení a zkontrolujte, zda nejsou poškozené

1.1 Vyjměte soupravu s injekční lahvičkou přípravku Idacio z chladničky.



1.2 Ponechte soupravu při pokojové teplotě po dobu alespoň 30 minut, aby se lék ohřál na pokojovou teplotu.

Injekční podání studeného léku může být bolestivé.

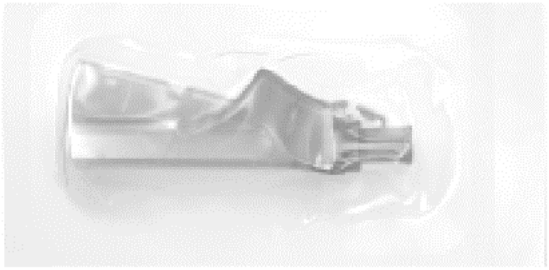
Upozornění: Neohřívejte soupravu žádným jiným způsobem, jako např. v mikrovlnné troubě, v horké vodě nebo na přímém slunci.

1.3 Otevřete soupravu a vyjměte veškeré komponenty a položte je na čistou, suchou a rovnou plochu. Zkontrolujte komponenty, abyste se ujistili, že obal, ani obsah není poškozen.

Injekční lahvička

Adaptér injekční lahvičky

Tampóny napuštěné alkoholem



Jehla

Injekční stříkačka

Upozornění: Nepoužívejte je, jsou-li poškozené.

1.4 Budete rovněž potřebovat následující spotřební materiál, který není součástí soupravy:

- čistý bavlněný tampón nebo gázu a
- odpadní nádobu na ostré předměty (viz bod 7.2).

Otevřete odpadní nádobu na ostré předměty, aby byla připravena k použití.

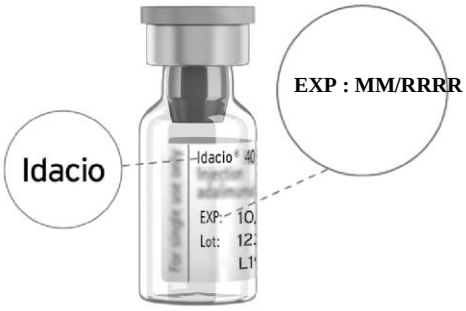
1.5 Zkontrolujte ve svých záznamech data podání injekce a místa vpichu, abyste na základě toho rozhodli, jaké místo vpichu nyní zvolit.

Krok 2 Připravte si injekční lahvičku

2.1 Umyjte si ruce mýdlem a vodou a dobře si je osušte.

Upozornění: Použití rukavic nenahrazuje nutnost si umýt ruce.

2.2 Zkontrolujte štítek na injekční lahvičce, abyste zjistili, zda je na něm uveden název Idacio, a jaká je na něm uvedena doba použitelnosti.

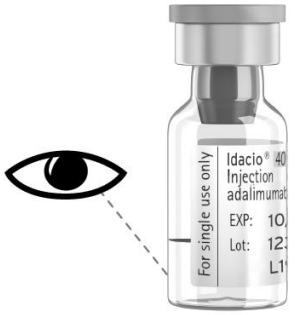


Upozornění: Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud:

- na injekční lahvičce není uveden název Idacio
- uplynula doba použitelnosti, která je uvedena na injekční lahvičce

2.3 Zkontrolujte tekutinu, abyste se ujistili, že:

tekutina je čirá, bezbarvá a bez přítomnosti částic.



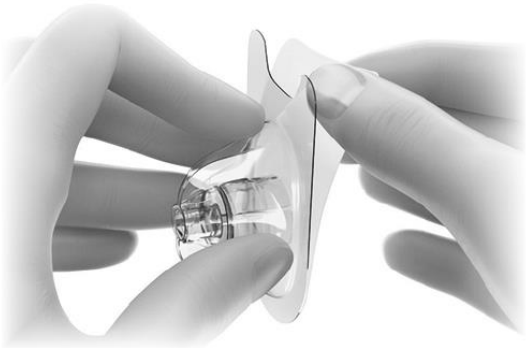
Upozornění: Nepoužívejte injekční lahvičku, je-li tekutina zakalená, zbarvená nebo obsahuje-li částice nebo vločky.

2.4 Jemně odstraňte žluté víčko z injekční lahvičky.

2.5 Otřete celý vršek injekční lahvičky tampónem napuštěným alkoholem a poté tampón vyhoďte.

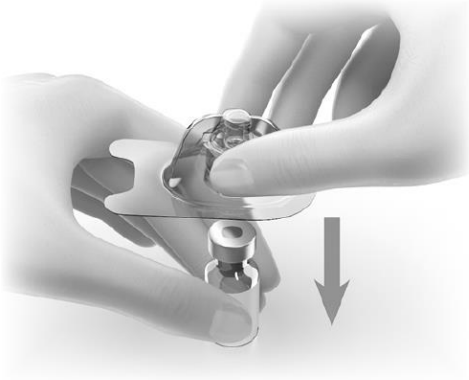
Upozornění: Nedotýkejte se vršku injekční lahvičky poté, co jste jej očistili.

2.6 Odloupněte papír z obalu, ve kterém je adaptér injekční lahvičky bez toho, abyste adaptér injekční lahvičky z obalu vyndali.



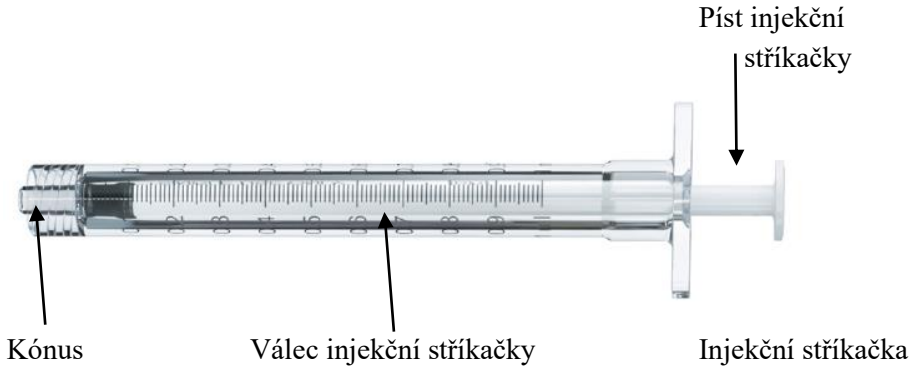
Upozornění: Nedotýkejte se adaptéru k injekční lahvičce.

2.7 Zatímco je adaptér injekční lahvičky stále ve svém obalu, nasaďte jej na vršek injekční lahvičky tak, aby došlo k jeho zacvaknutí.



2.8 Držte injekční lahvičku a zvihněte obal. Abyste zajistili, že adaptér zůstane na vršku injekční lahvičky, držte obal za vnější okraj.

Krok 3 Připravte si injekční stříkačku



3.1 Odloupněte obal injekční stříkačky a uchopte injekční stříkačku za válec injekční stříkačky.

Upozornění: Nedotýkejte se kónusu injekční stříkačky.

3.2 Držte adaptér injekční lahvičky a vložte do něj kónus injekční stříkačky a zašroubováním je spojte k sobě.

3.3 Otočte injekční lahvičku dnem vzhůru tak, aby byla s injekční stříkačkou, se kterou je spojena, ve vertikální poloze.

3.4 Ponechte injekční lahvičku s injekční stříkačkou ve vertikální poloze a pomalu natáhněte předepsanou dávku

Upozornění: Je-li píst injekční stříkačky kompletně vytažen z injekční stříkačky, vyhoďte injekční stříkačku.
Nesnažte se jej do injekční stříkačky znovu vložit a použijte novou soupravu.

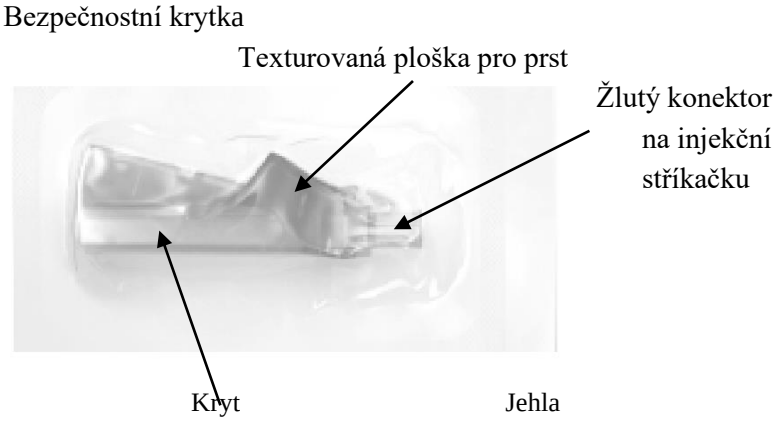
3.5 Pomalu zcela stlačte píst injekční stříkačky tak, aby se lék zatlačil zpět do injekční lahvičky. Je to nutné z toho důvodu, aby se odstranily vzduchové mezery nebo bubliny.

Znovu poté pístem injekční stříkačky pomalu natáhněte předepsanou dávku a přestaňte s ním hýbat.
Pokud stále vidíte vzduchové mezery nebo bubliny v kónusu injekční stříkačky, opakujte tento krok do doby, než se vzduchové mezery nebo bubliny odstraní. **Netřepejte** injekční stříkačkou.
Upozornění: Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud je v injekční stříkačce velké množství vzduchu**.**

3.6 Přetočte injekční lahvičku s injekční stříkačkou, pevně držte adaptér injekční lahvičky a odšroubujte injekční stříkačku z adaptéru injekční lahvičky.

3.7 Umístěte injekční stříkačku na čistou, rovnou plochu.
Upozornění: Nedotýkejte se kónusu injekční stříkačky.
Upozornění: Nevyhazujte injekční lahvičku.

Krok 4 Připravte si jehlu



4.1 Odloupněte obal jehly tak, abyste odkryli žlutý konektor na injekční stříkačku.

Upozornění: Nevyndávejte jehlu z obalu.
Upozornění: Nedotýkejte se žlutého konektoru.

4.2 Vložte kónus injekční stříkačky do žlutého konektoru na injekční stříkačku a spojte je k sobě zašroubováním.

4.3 Stáhněte obal jehly.
Upozornění: Nesundávejte průhledný kryt jehly.

4.4 Přitáhněte růžovou bezpečnostní krytku jehly směrem k injekční stříkačce.

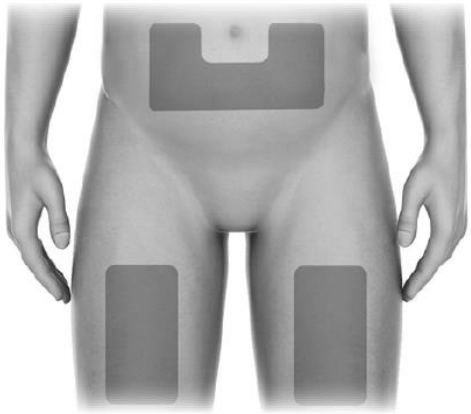
Upozornění: Neoddělujte růžovou bezpečnostní krytku jehly od žlutého konektoru.

4.5 Umístěte injekční stříkačku na čistý, rovný povrch.

Krok 5 Připravte se na injekci

5.1 Zvolte místo vpichu na:

- přední straně stehen
  nebo
- spodní části břicha (podejte injekci ve vzdálenosti alespoň 5 centimetrů od pupku).



Pokaždé zvolte jiné místo vpichu (ve vzdálenosti alespoň 2,5 centimetrů od předchozího místa vpichu), aby se zmírnilo zarudnutí, podráždění nebo jiné kožní problémy.

Upozornění: Nepodávejte injekci do míst, která jsou bolavá (citlivá), zhmožděla, zarudlá, zatvrdlá, zjizvená, nebo kde jsou strie.

5.2 Očistěte místo vpichu tampónem napuštěným alkoholem a poté tampón vyhoďte.

Upozornění: Nefoukejte na místo vpichu, ani se jej **nedotýkejte** poté co místo vpichu očistíte.

5.3 Odstraňte průhledný kryt jehly tak, že jej sejmete pohybem ve směru, kterým míří jehla, a poté kryt jehly vyhoďte.

Upozornění: Nesnažte se nasadit kryt jehly zpět na jehlu.

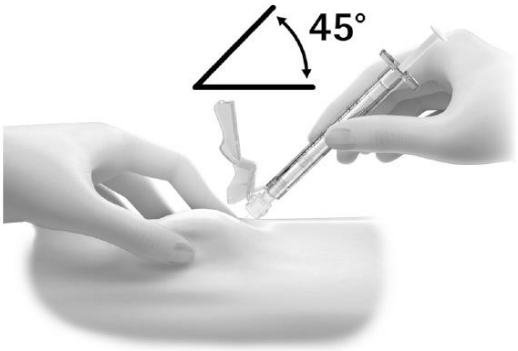
5.4 Držte injekční stříkačku tak, jako byste drželi tužku. Růžová bezpečnostní krytka jehly má přitom směřovat nahoru.

Krok 6 Podejte injekci

6.1 Druhou rukou jemně nadzvedněte ohyb očistěné kůže a držte jej.

Upozornění: Nedotýkejte se místa, kam chcete podat injekci.

6.2 Rychlým, krátkým pohybem, zasuňte jehlu do kůže pod úhlem 45°.



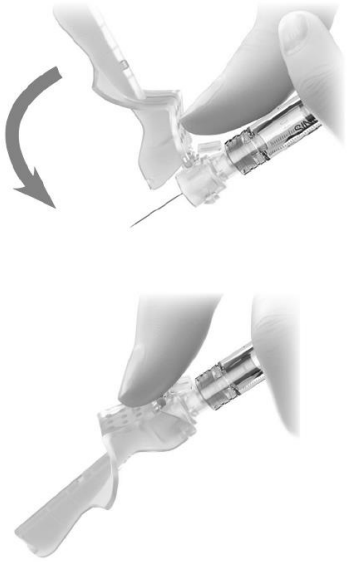
Poznámka: Na základě zkušeností budete schopni nalézt úhel (mezi 45° a 90°), který bude Vám a Vašemu dítěti nejvíce vyhovovat.

6.3 Jemně stlačte bílý píst injekční stříkačky zcela dolů, až se injekční stříkačka vyprázdní.

6.4 Vysuňte jehlu z kůže a dávejte přitom pozor, abyste ji vysunovali pod stejným úhlem, pod kterým byla zasunuta.

Poté uvolněte nadzvedlou kůži.

6.5 Umístěte palec nebo ukazováček na střed texturované plochy pro prst a zatlačte bezpečnostní krytku směrem dopředu a přes jehlu až uslyšíte nebo pocítíte zaklapnutí.



6.6 Jehla je nyní zakryta a je bezpečná. Může být nyní vyhozena do odpadní nádoby na ostré předměty.

Upozornění: Zavolejte svému zdravotnickému pracovníkovi, pokud jste injekcí nepodali celou dávku.

6.7 Pokud je na místě vpichu krev nebo tekutina, jemně přitlačte čistý bavlněný tampón nebo gázu na kůži po dobu 10 vteřin.

Upozornění: Netřete místo vpichu.

Krok 7 Zaznamenejte si injekci a vyhoďte komponenty

7.1 Nyní poté co jste podali injekci, si do svých záznamů zaznamenejte následující:

- místo vpichu
- datum
- jakýkoli problém, který nastal
- číslo šarže (je uvedeno na štítku injekční lahvičky).

7.2 Vyhoďte použitou injekční stříkačku se zakrytou jehlou a injekční lahvičku s připojeným adaptérem injekční lahvičky do odpadní nádoby na ostré předměty.

Upozornění: Uchovávejte odpadní nádobu na ostré předměty mimo dosah dětí.

Upozornění: Neponechávejte si nepoužitý lék.

Upozornění: Nevyhazujte injekční stříkačku nebo injekční lahvičku do domácího odpadu.

Pokud nemáte k dispozici odpadní nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu, kterou máte doma, a která:

- je vyrobena z vysoce odolného plastu;
- lze uzavřít těsnícím víkem odolným proti propíchnutí; což zabrání vypadnutí ostrých předmětů z nádoby,
- stojí rovně a je stabilní během používání,
- je odolná vůči protečení a
- je správně označena varováním, že obsahuje nebezpečný odpad

7.3 Jakmile bude odpadní nádoba na ostré předměty téměř plná, je nutné abyste se řídili lokálními pokyny co se týče správné likvidace odpadní nádoby na ostré předměty.

Upozornění: Nerecyklujte použitou odpadní nádobu na ostré předměty.