

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna 0,8ml jednodávková předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno 0,8 ml jednodávkové předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg.

Adalimumabum je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křeč íků.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem.

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg sorbitolu.

Ú plný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉ KOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)  
Čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý roztok.

## 4. KLINICKÉ Ú DAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Imraldi 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 Imraldi 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 progresu poškození kloubů a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Juvenilní idiopatická artritida

*Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida*

Přípravek Imraldi 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 Imraldi podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl studován u pacientů mladších 2 let.

### *Entezopatická artritida*

Imraldi 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 tato léčba nebyla tolerována (viz bod 5.1).

### Axiální spondylartritida

#### *Ankylozující spondylitida (AS)*

Imraldi 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*

Imraldi 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 (NSAID).

### Psoriatická artritida

Přípravek Imraldi 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 progresu 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je indikován k léčbě neinfekční intermediální, 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 Imraldi 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 Imraldi má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Imraldi indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Imraldi před zahájením konzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Imraldi obdrží připomínkovou kartu pacienta.

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

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

### Dávkování

#### *Revmatoidní artritida*

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

Během léčby přípravkem Imraldi se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik (NSAID) 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 Imraldi 40 mg jednou za dva týdny, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávky 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, má být pokračování v léčbě přehodnoceno.

#### Přerušení podávání

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

Dostupné údaje naznačují, že zavedení léčby adalimumabem po jejím přerušení na dobu 70 dní nebo déle vedlo ke stejné 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 Imraldi 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, má být pokračování v léčbě přehodnoceno.

#### *Psoriáza*

Doporučená úvodní dávka přípravku Imraldi 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 na léčbu.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Imraldi v dávce 40 mg jednou za dva týdny mohou mít kdykoli po 16. týdnů léčby přínos ze zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Přínos a rizika pokračování léčby v dávce 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny mají být pečlivě zváženy u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení dávky 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 dávka následně snížena na 40 mg každý druhý týden.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Doporučená úvodní dávka 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 Imraldi pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Imraldi doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů má 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 Imraldi 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).

### *Crohnova choroba*

Doporučená úvodní dávka přípravku Imraldi 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 poté 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, podávána subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient používání přípravku Imraldi ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znovu, může být přípravek Imraldi opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

V průběhu udržovací léčby se mají dávky kortikosteroidů postupně snižovat ve shodě se zavedenými postupy klinické praxe.

Někteří pacienti, u kterých dojde ke snížení odpovědi na léčbu přípravkem Imraldi 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Imraldi 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.

### *Ulcerózní kolitida*

Doporučená úvodní dávka přípravku Imraldi 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 Imraldi 40 mg jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Imraldi 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 Imraldi se nedoporučuje pokračovat u těch pacientů, u nichž došlo během tohoto období k selhání odpovědi na léčbu.

### *Uveitida*

Doporučená úvodní dávka přípravku Imraldi 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 přípravkem Imraldi jsou omezené. Terapii přípravkem Imraldi 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 Imraldi.

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

#### Zvláštní populace

##### *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*

Předplněná injekční stříkačka a předplněné pero přípravku Imraldi jsou k dispozici pouze jako dávka 40 mg. Proto není možné podávat předplněnou stříkačku a předplněné pero přípravku Imraldi pediatrickým pacientům, kteří vyžadují menší než plnou dávku 40 mg. Pokud se vyžaduje alternativní dávka, je zapotřebí použít jiné preparáty nabízející takovou možnost.

#### Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

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

**Tabulka 1. Dávka přípravku Imraldi 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.

#### Entezopatická artritida

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

**Tabulka 2. Dávka přípravku Imraldi 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.

#### Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 3. Dávka přípravku Imraldi 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 má být pečlivě zváženo u pacienta, který během této doby na léčbu neodpovídá.

Je-li indikována opakovaná léčba přípravkem Imraldi, má 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.

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

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

Doporučená dávka přípravku Imraldi 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 Imraldi podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

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

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

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

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

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí ve věku do 12 let není relevantní.

#### Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 4. Dávka přípravku Imraldi u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou**

| Hmotnost pacienta | Indukční dávka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Udržovací dávka od týdne 4 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| < 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2</li></ul>  | 20 mg jednou za dva týdny  |
| ≥ 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2</li></ul> | 40 mg jednou za dva týdny  |

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávky:

- < 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, kteří nereagují na léčbu do 12. týdne.

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

#### Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 5. Dávka přípravku Imraldi u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou**

| Hmotnost pacienta | Indukční dávka                                                                                                                                                                                                                                            | Udržovací dávka od týdne 4*                                                 |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| < 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg v týdnu 0 (podáváno jako dvě injekce 40 mg v jeden den) a</li> <li>40 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 40 mg)</li> </ul>                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg jednou za dva týdny</li> </ul> |
| ≥ 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg v týdnu 0 (podáváno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a</li> <li>80 mg v týdnu 2 (podáváno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg jednou za dva týdny</li> </ul> |

\* Pediatričtí pacienti, kteří dosáhnou během léčby přípravkem Imraldi 18 let, mají nadále používat předepsanou udržovací dávku.

U pacientů, kteří během této doby nevykazují známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby nad rámec 8 týdnů.

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

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

*Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy*

Použití adalimumabu u pediatrické populace není v indikacích ankylozující spondylitida a psoriatické artritida relevantní.

*Uveitida u pediatrických pacientů*

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

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

**Tabulka 6. Dávka přípravku Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumabu 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).

### Způsob podání

Přípravek Imraldi se podává subkutánní injekcí. Úplný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Pro pacienty, jimž se má podat plná dávka 40 mg, je k dispozici 40 mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

### **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

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### 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 Imraldi. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Imraldi 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, má být zvážěn poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Imraldi ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní medikaci.

#### *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, pyelonefritidu, septickou artritidu a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i fatálního konce.

#### *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 Imraldi 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 připomínkové kartě 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 Imraldi nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsaných situacích má 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 Imraldi a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Imraldi 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 Imraldi nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či úbytek hmotnosti, 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 konci.

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 Imraldi má být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů má být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

### Reaktivace hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy 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 mají být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před

započetím léčby přípravkem Imraldi. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitidy B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitidy B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Imraldi, 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 Imraldi 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 mají být obezřetní při zvažování použití přípravku Imraldi 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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi a zahájena 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, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v  $\leq 18$  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 dospívajících 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 agresivním 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 Imraldi 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 obezřetnost při úvaze o léčbě adalimumabem 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 PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Imraldi. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně přípravku Imraldi, byl také hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových 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 mají 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 Imraldi 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.

### Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23 složkovou pneumokokovou vakcínu a tříložkovou 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. Pacienti léčení adalimumabem mohou dostat několik vakcín současně, s výjimkou živých vakcín.

Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnici 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 Imraldi podávat s opatrností. Přípravek Imraldi 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 Imraldi ukončena.

### Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Imraldi 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 Imraldi vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Imraldi 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 Imraldi, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena artroplastika, 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 byly fatální. Při léčbě starších pacientů je zapotřebí věnovat obzvláštní pozornost riziku vzniku infekcí.

### Pediatrická populace

Viz očkování výše.

### Pomocné látky se známým účinkem.

### *Sorbitol*

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce/předplněném peru. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HFI) nemají užívat tento léčivý přípravek.

### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na 0,8 ml dávku, 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 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 Imraldi s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat přípravek Imraldi 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 Imraldi.

### Těhotenství

Z velkého počtu přibližně 2 100 těhotenství prospektivně sledovaných do konce gravidity a vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno adalimumabem v 1. trimestru, nevyplyvá 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 TNF $\alpha$  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 proteinů imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze adalimumab 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 Imraldi může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Imraldi 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 klíčových 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 otok), 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 reaktivity a různé malignity (včetně leukemie, lymfomů a HSTCL).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anemie, centrálních a periferních demyelinizačních chorob, případy lupus erythematosus 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 přehled 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 ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) 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**

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                          | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace*                                                     | Velmi časté      | Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                          | Časté            | Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky),<br>střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy),<br>infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster),<br>ušní infekce,<br>orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpesu a zubních infekcí),<br>infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykotické infekce),<br>infekce močových cest (včetně pyelonefritidy),<br>plísňové infekce,<br>kloubní infekce |
|                                                                          | Méně časté       | Neurologické infekce (včetně virové meningitidy),<br>oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex),<br>bakteriální infekce,<br>oční infekce,<br>divertikulitida <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                               |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)* | Časté            | Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu),<br>benigní neoplázie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                          | Méně časté       | Lymfom**,<br>novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy),<br>melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                          | Vzácné           | Leukemie <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>      | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                        |
|--------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | Není známo       | Hepatosplenický T-buněčný lymfom <sup>1)</sup> , karcinom z Merkellových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) <sup>1)</sup> , 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 <sup>1)</sup> , vaskulitida                                                                                                         |
|                                      | Vzácné           | Anafylaxe <sup>1)</sup>                                                                                                                        |
| Poruchy metabolismu a výživy         | Velmi časté      | Zvýšení lipidů                                                                                                                                 |
|                                      | Časté            | Hypokalemie, zvýšení hladiny kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, 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 <sup>1)</sup> , třes, neuropatie                                                                                         |
|                                      | Vzácné           | Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>                                   |
| Poruchy oka                          | Časté            | Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka                                                                                         |
|                                      | Méně časté       | Diplopie                                                                                                                                       |
| Poruchy ucha a labyrintu             | Časté            | Vertigo                                                                                                                                        |
|                                      | Méně časté       | Ztráta sluchu, tinitus                                                                                                                         |
| Srdeční poruchy*                     | Časté            | Tachykardie                                                                                                                                    |
|                                      | Méně časté       | Infarkt myokardu <sup>1)</sup> , arytmie, městnavé srdeční selhání                                                                             |
|                                      | Vzácné           | Srdeční zástava                                                                                                                                |
| Cévní poruchy                        | Časté            | Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy                                                                                                        |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                         | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Méně časté       | Aneurysma aorty,<br>cévní arteriální okluze,<br>tromoflebitida                                                                                                                                                                                               |
| Respirační, hrudní a<br>mediastinální poruchy*          | Časté            | Astma,<br>dyspnoe,<br>kašel                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                         | Méně časté       | Plicní embolie, <sup>1)</sup><br>intersticiální plicní choroba,<br>chronická obstrukční plicní nemoc,<br>pneumonitida,<br>pleurální výpotek <sup>1)</sup>                                                                                                    |
|                                                         | Vzácné           | Plicní fibróza <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                 |
| Gastrointestinální poruchy                              | Velmi časté      | Bolest břicha,<br>nauzea a zvracení                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                         | Časté            | Krvácení z GI traktu,<br>dyspepsie,<br>gastroesofageální refluxní choroba,<br>sicca syndrom                                                                                                                                                                  |
|                                                         | Méně časté       | Pankreatitida,<br>dysfagie,<br>edém obličeje                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                         | Vzácné           | Perforace střeva <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                               |
| Poruchy jater a žlučových<br>cest*                      | Velmi časté      | Zvýšení jaterních enzymů                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                         | Méně časté       | Steatóza jater,<br>cholecystitida a cholelithiáza,<br>zvýšení hodnot bilirubinu                                                                                                                                                                              |
|                                                         | Vzácné           | Hepatitida,<br>reaktivace hepatitidy B <sup>1)</sup> ,<br>autoimunní hepatitida <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                |
|                                                         | Není známo       | Selhání jater <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                  |
| Poruchy kůže a podkožní<br>tkáně                        | Velmi časté      | Rash (včetně exfoliativního rashe)                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                         | Časté            | Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně<br>palmoplantární pustulózní psoriázy) <sup>1)</sup> ,<br>urtikarie,<br>tvorba modřin (včetně purpury),<br>dermatitida (včetně ekzému),<br>onychoklázie,<br>hyperhidróza,<br>alopecie <sup>1)</sup> ,<br>pruritus |
|                                                         | Méně časté       | Noční pocení,<br>zjizvení                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | Vzácné           | Erythema multiforme <sup>1)</sup> ,<br>Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>1)</sup> ,<br>angioedém <sup>1)</sup> ,<br>kožní vaskulitida <sup>1)</sup> ,<br>lichenoidní kožní reakce <sup>1)</sup>                                                               |
|                                                         | Není známo       | Zhoršení příznaků dermatomyozitidy <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                             |
| Poruchy svalové a kosterní<br>soustavy a pojivové tkáně | Velmi časté      | Muskuloskeletální bolest                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                         | Časté            | Svalové spasmy (včetně zvýšení<br>kreatinfosfokinázy v krvi)                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>            | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Méně časté       | Rhabdomyolýza,<br>systémový lupus erythematosus                                                                                                                                                                           |
|                                            | Vzácné           | Lupus-like syndrom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                          |
| Poruchy ledvin a močových cest             | Časté            | Poškození ledvin,<br>hematurie                                                                                                                                                                                            |
|                                            | Méně časté       | Nykturie                                                                                                                                                                                                                  |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu       | Méně časté       | Erektivní 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,<br>edém,<br>pyrexie <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                        |
|                                            | Méně časté       | Zánět                                                                                                                                                                                                                     |
| Vyšetření *                                | Časté            | Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času),<br>pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA),<br>zvýšení laktát dehydrogenázy v krvi |
|                                            | Není známo       | Zvýšení tělesné hmotnosti <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                   |
| 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

<sup>1)</sup> včetně údajů ze spontánního hlášení

<sup>2)</sup> 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. diseminová 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 léčby v průběhu studie 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, 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 spontánně hlášených malignit přibližně 2,7 na

1 000 pacientoroků léčby. Spontánně 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 podobného 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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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

pacientů léčených adalimumabem a kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  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 dávky 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 týdnech 0 a 1, a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (N = 63) 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 (N = 30), se objevilo zvýšení ALT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  u 1,1 % (1/93) pacientů.

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí 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 autoimunní 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 15 násobek doporučené dávky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), ATC kód: L04AB04

Imraldi je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné 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  $\text{IC}_{50}$  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 TNF $\alpha$ . Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u 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, dvojité 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 choroby 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 adalimumabem 40 mg 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 choroby 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 progresu 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 cílovým parametrem ve studiích RA I, II a III a sekundárním cílovým parametrem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním cílovým parametrem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním cílovým parametrem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární cílový parametr změnu kvality života.

#### ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi 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 <sup>***</sup>             |                                                         | Studie RA II <sup>***</sup> |                                    | Studie RA III <sup>***</sup>            |                                                          |
|------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                  | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 60 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 63 | Placebo<br>N = 110          | Adalimumab <sup>b</sup><br>N = 113 | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 200 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 207 |
| <b>ACR 20</b>    |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| <b>6 měsíců</b>  | 13,3 %                                 | 65,1 %                                                  | 19,1 %                      | 46,0 %                             | 29,5 %                                  | 63,3 %                                                   |
| <b>12 měsíců</b> | –                                      | –                                                       | –                           | –                                  | 24,0 %                                  | 58,9 %                                                   |
| <b>ACR 50</b>    |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| <b>6 měsíců</b>  | 6,7 %                                  | 52,4 %                                                  | 8,2 %                       | 22,1 %                             | 9,5 %                                   | 39,1 %                                                   |
| <b>12 měsíců</b> | –                                      | –                                                       | –                           | –                                  | 9,5 %                                   | 41,5 %                                                   |
| <b>ACR 70</b>    |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| <b>6 měsíců</b>  | 3,3 %                                  | 23,8 %                                                  | 1,8 %                       | 12,4 %                             | 2,5 %                                   | 20,8 %                                                   |
| <b>12 měsíců</b> | –                                      | –                                                       | –                           | –                                  | 4,5 %                                   | 23,2 %                                                   |

<sup>a</sup> Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnů

<sup>b</sup> Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

<sup>c</sup> MTX = methotrexát

<sup>\*\*</sup>p < 0,01, adalimumab versus placebo

– neuplatňuje se

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 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**  
**Odpovědi ACR ve studii RA V**  
**(Procento pacientů)**

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

<sup>a</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>b</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>c</sup> 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 adalimumabu/methotrexátu klinickou remisi (DAS28 < 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 štěrbin. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 10).

Snížení stupně progresu 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 radiograficky zhodnoceno. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progresie 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 <sup>a</sup> | Adalimumab/MTX<br>40 mg každý druhý<br>týden | Placebo/MTX<br>Adalimumab/MTX<br>(95 % interval<br>spolehlivosti <sup>b</sup> ) | Hodnota p            |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Celkové Sharpovo<br/>skóre</b> | 2,7                      | 0,1                                          | 2,6 (1,4; 3,8)                                                                  | < 0,001 <sup>c</sup> |
| <b>Skóre erozí</b>                | 1,6                      | 0,0                                          | 1,6 (0,9; 2,2)                                                                  | < 0,001              |
| <b>Skóre JSN<sup>d</sup></b>      | 1,0                      | 0,1                                          | 0,9 (0,3; 1,4)                                                                  | 0,002                |

<sup>a</sup> methotrexát

<sup>b</sup> 95 % intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem

<sup>c</sup> na základě analýzy pořadí

<sup>d</sup> zúžení kloubní štěrby

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<br>N = 257<br>(95 %<br>interval<br>spolehlivosti) | Adalimumab<br>N = 274<br>(95 %<br>interval<br>spolehlivosti) | Adalimumab/<br>MTX<br>N = 268<br>(95 %<br>interval<br>spolehlivosti) | Hodnota p <sup>a</sup> | Hodnota p <sup>b</sup> | Hodnota p <sup>c</sup> |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Celkové<br/>Sharpovo<br/>skóre</b> | 5,7 (4,2–7,3)                                         | 3,0 (1,7–4,3)                                                | 1,3 (0,5–2,1)                                                        | < 0,001                | 0,0020                 | < 0,001                |
| <b>Skóre eroze</b>                    | 3,7 (2,7–4,7)                                         | 1,7 (1,0–2,4)                                                | 0,8 (0,4–1,2)                                                        | < 0,001                | 0,0082                 | < 0,001                |
| <b>JSN skóre</b>                      | 2,0 (1,2–2,8)                                         | 1,3 (0,5–2,1)                                                | 0,5 (0–1,0)                                                          | < 0,001                | 0,0037                 | 0,151                  |

<sup>a</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>b</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>c</sup> 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 progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu  $\leq 0,5$ ) významně vyšší při kombinované terapii adalimumabem/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 progresy 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 Questionnaire – 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. U 250 subjektů, kteří dokončili otevřenou prodlouženou fázi studie, se zlepšení fyzické funkce udrželo po 10 let léčby.

### *Axiální spondylartritida*

#### Ankylozující spondylitida (AS)

Adalimumab 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojité 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 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 dvojité 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<br>N = 107 | Adalimumab<br>N = 208 |
|------------------------|--------------------|-----------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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

<sup>a</sup> Stanovení stupně ankylozující spondylitidy (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti léčení 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, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii AS u 82 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou.

#### Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Bezpečnost a účinnost přípravku adalimumab byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité 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 přípravkem adalimumab.

#### Studie nr-axSpA I

Ve studii nr-axSpA I byl adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden hodnocen u 185 pacientů ve 12 týdnů trvající randomizované, dvojité 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 placebo), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi nebo netolerovali  $\geq 1$  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 dvojité 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 s nr-axSpA I**

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

<sup>a</sup> Assessments of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> střední hodnota v porovnání s výchozí hodnotou

<sup>e</sup> N = 91 placebo a N = 87 adalimumab

<sup>f</sup> vysoká citlivost C-reaktivního proteinu (mg/l)

<sup>g</sup> N = 73 placebo a N = 70 adalimumab

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> N = 84 placebo a adalimumab

<sup>j</sup> 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.

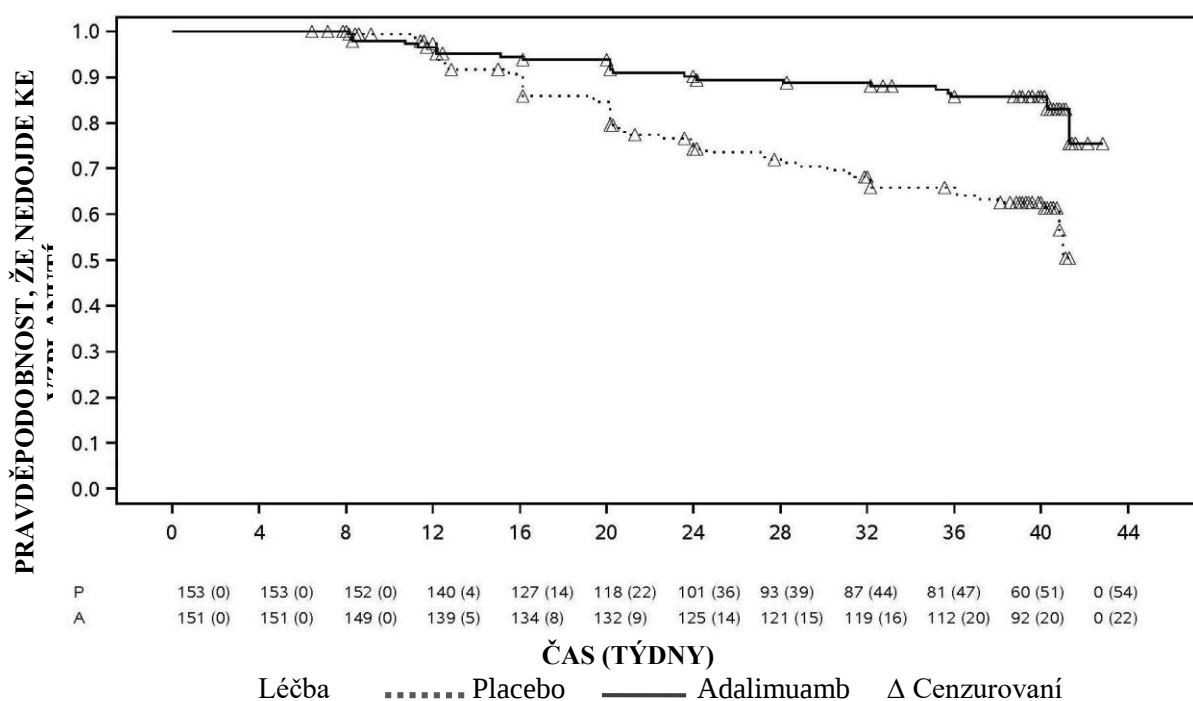
#### Studie nr-axSpA II

Celkem 673 pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrná výchozí aktivita onemocnění [BASDAI] byla 7,0) s nedostatečnou odpovědí na  $\geq 2$  NSAID nebo intolerancí či kontraindikací NSAID bylo zařazeno do otevřené fáze studie nr-axSpA II, během které dostávali přípravek 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 dosáhli 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 přípravkem adalimumab 40 mg každý druhý týden (N=152),

nebo na placebo (N=153) po dobu dalších 40 týdnů ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované fázi (celková doba trvání studie 68 týdnů). Pacienti, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojité zaslepené fáze, mohli dostávat záchrannou léčbu přípravkem adalimumab 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  $\geq 2,1$  při dvou po sobě jdoucích návštěvách s odstupem čtyř týdnů. U většího podílu pacientů na léčbě přípravkem adalimumab nedošlo ke vzplanutí onemocnění během dvojité zaslepené fáze při porovnání s pacienty na placebo (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 = přípravek ADALIMUMAB (počet s rizikem (vzplanutí)).

Z 68 pacientů ve skupině přiřazené do vysazení léčby, u kterých došlo ke vzplanutí, dokončilo 12 týdnů záchranné léčby přípravkem adalimumab 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 adalimumab, statisticky větší zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA v porovnání s pacienty, kteří byli přiřazeni do vysazení léčby během dvojité zaslepené fáze studie (tabulka 14).

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

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

<sup>a</sup> Assessments of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS

<sup>b</sup> Výchozí stav je definován jako otevřený výchozí stav, kdy mají pacienti aktivní onemocnění.

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> Částečné vzplanutí je definováno jako ASDAS  $\geq 1,3$ , 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 přípravkem adalimumab a placebem.

#### *Psoriatická artritida*

Adalimumab 40 mg podávaná každý druhý týden byla studována 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 adalimumabu.

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

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

\*\*\*  $p < 0,001$  pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

\*  $p < 0,05$  pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

– 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 progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno jako změna oproti výchozímu mTSS (průměr  $\pm$  SD)  $0,8 \pm 2,5$  ve skupině léčené placebem (v týdnu 24) v porovnání s  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $< 0.001$ ) ve skupině léčené adalimumabem (v týdnu 48).

Ze subjektů bez radiografické progresy 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 ( $\geq 10$  % BSA a Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 12$  nebo  $\geq 10$ ), 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  $\geq 75$  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 placebo 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 16 týdenní léčbě. Pacientům, kteří užívali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI  $\geq 50$  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**

|                                       | <b>Placebo</b><br><b>N = 398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg každý druhý</b><br><b>týden</b><br><b>N = 814</b><br><b>n (%)</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75<sup>a</sup></b>          | 26 (6,5)                                         | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                               |
| <b>PASI 100</b>                       | 3 (0,8)                                          | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                               |
| <b>PGA:</b><br><b>čistý/minimální</b> | 17 (4,3)                                         | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                               |

<sup>a</sup> Procento pacientů, kteří dosáhli PASI 75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

<sup>b</sup>  $p < 0.001$ , Adalimumab vs. placebo

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

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

<sup>a</sup>  $p < 0.001$  Adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup>  $p < 0.001$  Adalimumab vs. methotrexát

<sup>c</sup>  $p < 0.01$  Adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup>  $p < 0.05$  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 navýšování dávky, považování 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 znovu nasazení 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) „čistě“ nebo „téměř čistě“ 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 *versus* placebo 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  $\geq$  10 % (60 % pacientů) a BSA < 10 % a  $\geq$  5 % (40 % pacientů)).

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

| Primární cílový parametr                               | Týden 16           |                                                     | Týden 26           |                                                     | Týden 52                                                        |
|--------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                        | Placebo<br>N = 108 | Adalimumab<br>40 mg každý<br>druhý týden<br>N = 109 | Placebo<br>N = 108 | Adalimumab<br>40 mg každý<br>druhý týden<br>N = 109 | Odslepená<br>Adalimumab<br>40 mg každý<br>druhý týden<br>N = 80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                   | 2,9                | 26,0 <sup>a</sup>                                   | 3,4                | 46,6 <sup>a</sup>                                   | 65,0                                                            |
| PGA-F čistý/minimální a $\geq$ 2 stupňové zlepšení (%) | 2,9                | 29,7 <sup>a</sup>                                   | 6,9                | 48,9 <sup>a</sup>                                   | 61,3                                                            |
| Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)          | -7,8               | -44,2 <sup>a</sup>                                  | -11,5              | -56,2 <sup>a</sup>                                  | -72,2                                                           |

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab oproti placebu

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, dvojité 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 placebo, 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 placebo, 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 u všech populací s adalimumabem 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<br>40 mg jednou týdně | Placebo                | Adalimumab<br>40 mg jednou týdně |
| <b>Klinická odpověď podle Hidradenitis Suppurativa clinical response (HiSCR)<sup>a</sup></b> | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %) *         | N = 163<br>45 (27,6 %) | N = 163<br>96 (58,9 %) ***       |
| <b>≥ 30 % snížení bolesti kůže<sup>b</sup></b>                                               | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)           | N = 111<br>23 (20,7 %) | N = 105<br>48 (45,7 %) ***       |

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

<sup>a</sup> U všech randomizovaných pacientů.

<sup>b</sup> U pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS  $\geq 3$ , 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 placebo 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 léčbou, 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 jednu za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 20).

**Tabulka 20**  
**Poměr pacientů<sup>a</sup>, kteří dosáhli HiSCR<sup>b</sup> v týdnech 24 a 36 po opětovném přerazení léčby adalimumabem týdně v týdnu 12**

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

<sup>a</sup> Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.

<sup>b</sup> U pacientů vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započtení 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 %. Dlouhodobější léčba adalimumabem 40 mg týdně po 96 týdnů neodhalila 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 vrátili na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %).

### *Crohnova choroba*

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI)  $\geq 220$  a  $\leq 450$ ) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosalicylátů, 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 adalimumabu 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 v 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  $\geq$  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)**

|                                      | <b>Studie CD I: pacienti dosud neléčení<br/>infliximabem</b> |                                           |                                            | <b>Studie CD: pacienti dříve<br/>léčení infliximabem</b> |                                             |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                      | <b>Placebo<br/>N = 74</b>                                    | <b>Adalimumab<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>N = 76</b> | <b>Placebo<br/>N = 166</b>                               | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>N = 159</b> |
| <b>Týden 4</b>                       |                                                              |                                           |                                            |                                                          |                                             |
| <b>Klinická remise</b>               | 12 %                                                         | 24 %                                      | 36 %*                                      | 7 %                                                      | 21 %*                                       |
| <b>Klinická odpověď<br/>(CR-100)</b> | 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)**

|                                                                          | <b>Placebo</b> | <b>Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden</b> | <b>Adalimumab v dávce 40 mg týdně</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Týden 26</b>                                                          | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                                    | <b>N = 157</b>                        |
| Klinická remise                                                          | 17 %           | 40 %*                                             | 47 %*                                 |
| Klinická odpověď (CR-100)                                                | 27 %           | 52 %*                                             | 52 %*                                 |
| Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu $\geq 90$ dn <sup>a</sup> | 3 % (2 z 66)   | 19 % (11 z 58) **                                 | 15 % (11 ze 74) **                    |
| <b>Týden 56</b>                                                          | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                                    | <b>N = 157</b>                        |
| Klinická remise                                                          | 12 %           | 36 %*                                             | 41 %*                                 |
| Klinická odpověď (CR-100)                                                | 17 %           | 41 %*                                             | 48 %*                                 |
| Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu $\geq 90$ dn <sup>a</sup> | 5 % (3 z 66)   | 29 % (17 z 58) *                                  | 20 % (15 ze 74) **                    |

\*  $p < 0,001$  párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

\*\*  $p < 0,02$  párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

<sup>a</sup> 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).

Celkem 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 dvojité 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  $\leq 2$  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<br>každý druhý týden |
|--------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
| <b>Týden 52</b>                      | <b>N = 246</b>   | <b>N = 248</b>                        |
| Klinická odpověď                     | 18 %             | 30 %*                                 |
| Klinická remise                      | 9 %              | 17 %*                                 |
| Slizniční hojení                     | 15 %             | 25 %*                                 |
| Remise bez steroidů po $\geq 90$ dnů | 6 %<br>(N = 140) | 13 %*<br>(N = 150)                    |
| <b>Týden 8 a 52</b>                  |                  |                                       |
| Udržení odpovědi                     | 12 %             | 24 %**                                |
| Udržení remise                       | 4 %              | 8 %*                                  |
| Udržení slizničního hojení           | 11 %             | 19 %*                                 |

Klinická remise je definována jako Mayo skóre  $\leq 2$  bez podskóre  $> 1$ ;

Klinická odpověď je snížení oproti výchozímu stavu v Mayo skóre  $\geq 3$  body a  $\geq 30$  % plus snížení subskóre rektálního krvácení [RBS]  $\geq 1$  nebo absolutního RBS 0 nebo 1;

\* $p < 0,05$  párované porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo.

\*\* $p < 0,001$  párované porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo.

<sup>a</sup> 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  $\geq 90$  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 placebo 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 výjimkou pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojitě slepých, 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 jedním týdnem po úvodní dávce. Současně podávané stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva byly povoleny.

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 terapie“. 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 nejlepši korigované zrakové ostrosti (BCVA).

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

### Klinická odpověď

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

**Tabulka 24**  
**Doba do selhání terapie ve studiích UV I a UV II**

| Analýza<br>Léčba                                                      | N   | Selhání<br>N (%) | Střední doba do<br>selhání (měsíce) | HR <sup>a</sup> | CI 95 %<br>pro HR <sup>a</sup> | P<br>hodnota <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------------|
| <b>Doba do selhání terapie v týdnu 6 nebo později ve studii UV I</b>  |     |                  |                                     |                 |                                |                           |
| 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                   |
| <b>Doba do selhání terapie v týdnu 2 nebo později ve studii UV II</b> |     |                  |                                     |                 |                                |                           |
| Primární analýza (ITT)                                                |     |                  |                                     |                 |                                |                           |
| Placebo                                                               | 111 | 61 (55,0)        | 8,3                                 | -               | -                              | -                         |
| Adalimumab                                                            | 115 | 45 (39,1)        | NE <sup>c</sup>                     | 0,57            | 0,39, 0,84                     | 0,004                     |

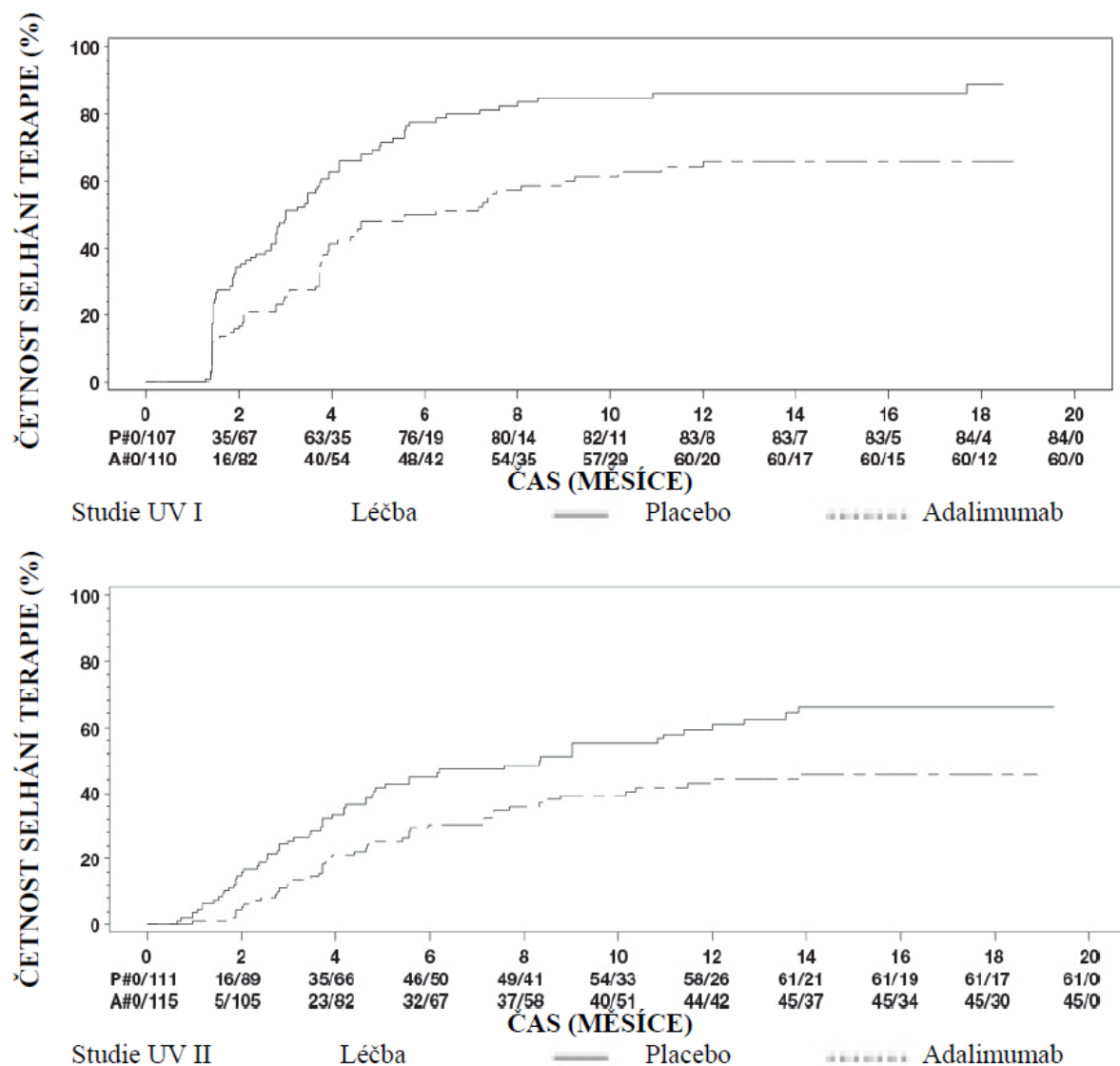
Poznámka: Selhání terapie v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání terapie bylo cenzurováno v době ukončení.

<sup>a</sup> HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik s terapií jako faktorem

<sup>b</sup> 2stranná P hodnota z log rank testu

<sup>c</sup> NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových subjektů

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



Poznámka: P# = placebo (počet příhod/počet rizikových); A# = Adalimumab (počet příhod/ počet rizikových)

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v porovnání s placebem u každé složky selhání terapie. Ve studii UV II byly pozorovány statisticky významné rozdíly jen u zrakové ostrosti, ale ostatní složky hovořily ve prospěch adalimumabu numericky.

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. z důvodu odchylek nebo sekundárních komplikací diabetické retinopatie, v důsledku operace katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů pokračovalo 269 hodnotitelných pacientů (74 %) v otevřené léčbě adalimumabem do 78. týdne. Na základě sledování pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk  $\leq 0,5+$ , VH stupeň  $\leq 0,5+$ ) při současně podávané dávce steroidů  $\leq 7,5$  mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidovém stavu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení  $< 5$  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 z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

## Kvalita života

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

## Imunogenita

Během léčby adalimumabem se mohou vytvořit protilátky 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, kteří trpěli 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, dvojité zaslepené studii paralelních skupin pacientů 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 nesteroidních antiflogistik (NSAID) a prednisonu ( $\leq 0,2$  mg /kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m<sup>2</sup> 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 dvojité zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 30$  % v porovnání s výchozím stavem u  $\geq 3$  ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost  $\geq 2$  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 <sup>a</sup> (n/N) | 36,8 % (14/38)          | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 % (13/30)      | 71,4 % (20/28) <sup>c</sup> |
| Medián doby do vzplanutí onemocnění                       | > 32 týdnů              | 20 týdnů                    | > 32 týdnů          | 14 týdnů                    |

<sup>a</sup> Odpovědi Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 byly významně vyšší než ty u pacientů léčených placebem

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> 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 adalimumab 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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 setrvali 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, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako PGA  $\geq 4$  nebo  $> 20\%$  BSA nebo  $> 10\%$  BSA s velmi tenkými lézemi nebo PASI  $\geq 20$  nebo  $\geq 10$  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 <sup>a</sup><br>N = 37 | Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý<br>týden<br>N = 38 |
|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>PASI 75<sup>b</sup></b>              | 12 (32,4 %)                | 22 (57,9 %)                                         |
| <b>PGA: čistý/minimální<sup>c</sup></b> | 15 (40,5 %)                | 23 (60,5 %)                                         |

<sup>a</sup> MTX = methotrexát

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> 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 dvojité 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, dvojité 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 > 30. 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 patmo 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<br>40/20 mg<br>každý druhý týden<br>N = 93 | Snížená dávka<br>20/10 mg<br>každý druhý týden<br>N = 95 | P hodnota* |
|------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------|
| <b>Týden 26</b>  |                                                             |                                                          |            |
| Klinická remise  | 38,7 %                                                      | 28,4 %                                                   | 0,075      |
| Klinická odpověď | 59,1 %                                                      | 48,4 %                                                   | 0,073      |
| <b>Týden 52</b>  |                                                             |                                                          |            |
| 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**

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

<sup>1</sup> p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

<sup>2</sup> Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď

<sup>3</sup> 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, dvojité 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 dvojité 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 přípravkem Imraldi 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  $\geq 2$  body a  $\geq 30$  % oproti výchozí hodnotě), randomizováno rovnoměrně do dvojité 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  $PMS \leq 2$  a žádné individuální podskóre  $> 1$ ) v týdnu 8 a klinická remise podle FMS (úplné Mayo skóre) (definovaná jako Mayo skóre  $\leq 2$  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 dvojité zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 31.

**Tabulka 31**  
**Klinická remise podle PMS po 8 týdnech**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Adalimumab<sup>a</sup></b><br><b>maximálně 160 mg v týdnu 0 /</b><br><b>placebo v týdnu 1</b><br>N = 30 | <b>Adalimumab<sup>b, c</sup></b><br><b>maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1</b><br>N = 47 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinická remise                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 13/30 (43,3 %)                                                                                             | 28/47 (59,6 %)                                                                        |
| <sup>a</sup> Adalimumab 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<br><sup>b</sup> 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<br><sup>c</sup> 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<br>Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6<br>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  $\geq 3$  body a  $\geq 30$  % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice (definováno jako Mayo podskóre endoskopie  $\leq 1$ ) 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 dvojité 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**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>za dva týdny<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumab<sup>b</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>týdně<br/>N = 31</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Klinická remise u pacientů s<br>odpovědí s PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 9/31 (29,0 %)                                                                        | 14/31 (45,2 %)                                                                |
| Klinická odpověď u pacientů s<br>odpovědí s PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 19/31 (61,3 %)                                                                       | 21/31 (67,7 %)                                                                |
| Zhojení sliznice u pacientů s<br>odpovědí s PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12/31 (38,7 %)                                                                       | 16/31 (51,6 %)                                                                |
| Klinická remise u pacientů s remisí s<br>PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9/21 (42,9 %)                                                                        | 10/22 (45,5 %)                                                                |
| Remise bez kortikosteroidů<br>v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s<br>PMS <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4/13 (30,8 %)                                                                        | 5/16 (31,3 %)                                                                 |
| <sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny<br><sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně<br><sup>c</sup> U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy<br>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  $\geq 20$  bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI  $< 10$ ) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 33).

**Tabulka 33**  
**Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Týden 8</b>                                                                                 |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>maximálně 160 mg v týdnu 0/<br/>placebo v týdnu 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup><br/>maximálně 160 mg<br/>v týdnech 0 a 1<br/>N = 47</b> |
| Klinická remise podle PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 10/30 (33,3 %)                                                                                 | 22/47 (46,8 %)                                                                      |
| Klinická odpověď podle PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15/30 (50,0 %)                                                                                 | 32/47 (68,1 %)                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Týden 52</b>                                                                                |                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Adalimumab<sup>d</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>za dva týdny<br/>N = 31</b>           | <b>Adalimumab<sup>e</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>týdně<br/>N = 31</b>       |
| Klinická remise podle PUCAI v<br>týdnu 8 u pacientů s odpovědí s<br>PMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14/31 (45,2 %)                                                                                 | 18/31 (58,1 %)                                                                      |
| Klinická odpověď podle PUCAI<br>v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s<br>PMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 18/31 (58,1 %)                                                                                 | 16/31 (51,6 %)                                                                      |
| <sup>a</sup> Adalimumab 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<br><sup>b</sup> 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<br><sup>c</sup> 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<br><sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny<br><sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně<br>Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnu 4 a 6<br>Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry<br>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 (včetně WPAI skóre a IMPACT III). 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, dvojité 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 12 týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo, nebo 20 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost < 30 kg) nebo 40 mg

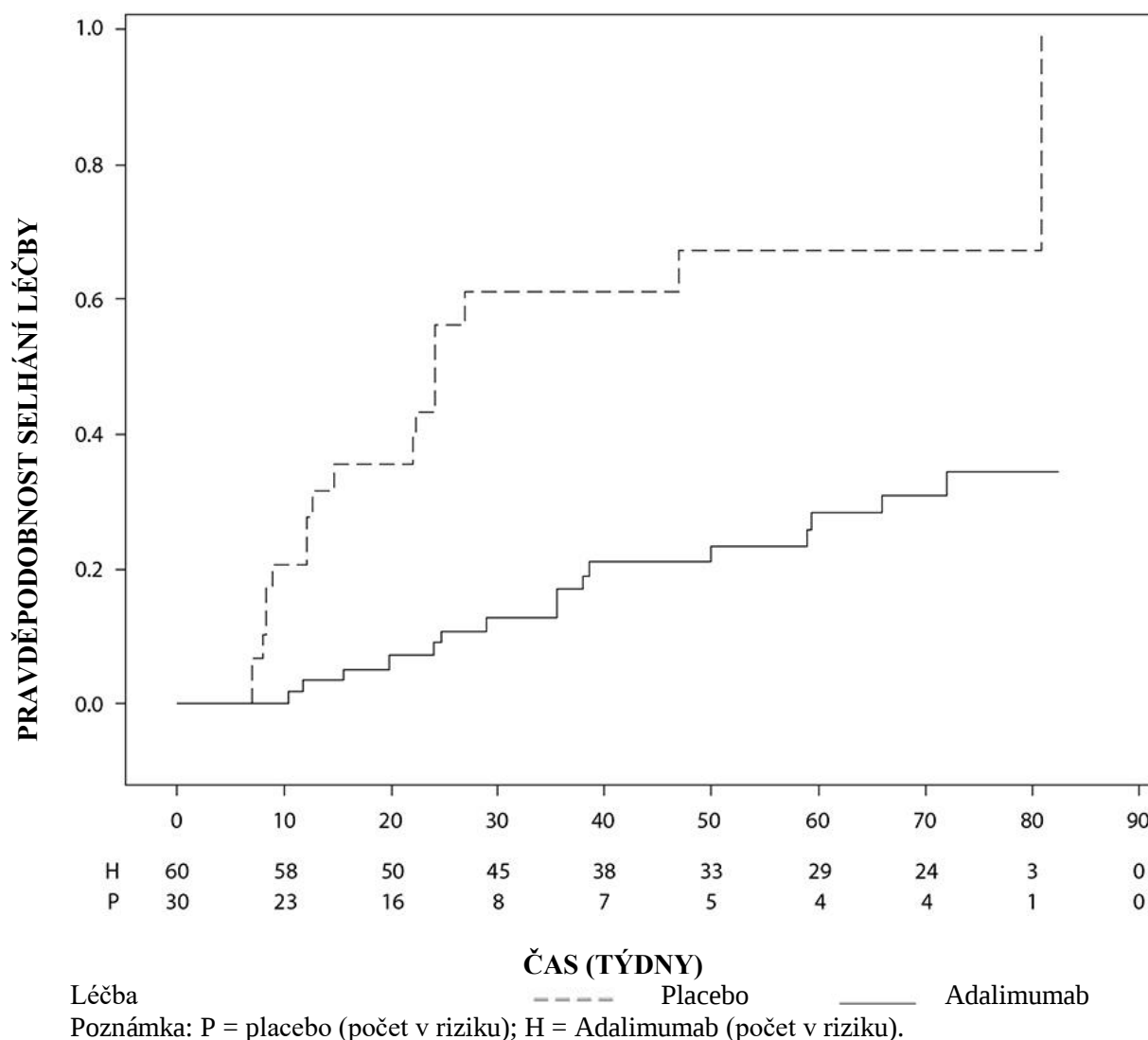
adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost  $\geq 30$  kg) každý druhý týden v kombinaci se svou úvodní dávkou methotrexátu.

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 souběžné léčby 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**



## 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 ( $V_{ss}$ ) 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<sup>2</sup> (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 48) 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<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup> (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 plán 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 dospívajících s vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování 40 mg jednou týdně.

Při použití startovací dávky 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 40 mg 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 ( $\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml u pacientů  $\geq 40$  kg (160/80 mg) a  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml u pacientů  $< 40$  kg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnižší ( $\pm$ SD) koncentrace v týdnu 52  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a  $3,5 \pm 2,2$  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 jednu týdně, byly průměrné ( $\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg, jednou týdně) a  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg, jednou týdně).

U pacientů s ulcerózní kolitidou, jimž byla podána úvodní dávka 160 mg, následovaná dávkou 80 mg 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  $5,01 \pm 3,28$  µg/ml. U pacientů, kteří dostávali 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, byla průměrná ( $\pm$ SD) nejnižší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu v 52. týdnu  $15,7 \pm 5,60$  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  $\geq 40$  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 zánlivé 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**

Natrium-citrát  
Monohydrát kyseliny citronové  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Sorbitol  
Polysorbát 20  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

42 měsíců

## 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 přípravku Imraldi mají být uchovávány při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 28 dní. Injekční stříkačka nebo pero musí být chráněna před světlem a znehodnocena, pokud není použita v průběhu těchto 28 dní.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,8 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce na jedno použití (injekční stříkačka ze skla typu I), která dále obsahuje jehlu z nerezové oceli, pevný kryt jehly, pryžový píst (chlorobutyl), tyčku pístu, bezpečný štítek těla a prstovou přírubu pro použití pacientem.

Balení po:

- 1 předplněná injekční stříkačka se 2 tampóny napuštěnými alkoholem
- 2 předplněné injekční stříkačky, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem
- 4 předplněné injekční stříkačky, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem
- 6 předplněných injekčních stříkaček, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem

### Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru

0,8 ml injekčního roztoku v předplněném peru na jedno použití pacientem obsahující předplněnou injekční stříkačku. Injekční stříkačka uvnitř pera je vyrobena ze skla typu I a dále obsahuje jehlu z nerezové oceli, pevný kryt jehly, pryžový píst (chlorobutyl).

Balení po:

- 1 předplněné pero se 2 tampóny napuštěnými alkoholem
- 2 předplněná pera, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem
- 4 předplněná pera, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem
- 6 předplněných per, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

### Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru

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

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. srpna 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 29. dubna 2022

**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

Imraldi 40 mg/0,8 ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 0,8ml jednodávková injekční lahvička obsahuje adalimumabum 40 mg.

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

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem.

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Juvenilní idiopatická artritida

*Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida*

Přípravek Imraldi 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 Imraldi podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl studován u pacientů mladších 2 let.

*Entezopatická artritida*

Imraldi 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 tato léčba nebyla tolerována (viz bod 5.1).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Imraldi 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) u dospívajících

Přípravek Imraldi je indikován k léčbě aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) 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 Imraldi 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 Imraldi 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 u pediatrických pacientů

Přípravek Imraldi 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 Imraldi má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Imraldi indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Imraldi před zahájením konzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Imraldi obdrží připomínkovou kartu pacienta.

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

Po dobu léčby přípravkem Imraldi 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 Imraldi u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 2 let, vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 1). Přípravek Imraldi se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

**Tabulka 1 Dávka přípravku Imraldi 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.

#### Entezopatická artritida

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

**Tabulka 2 Dávka přípravku Imraldi 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.

#### Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 3 Dávka přípravku Imraldi 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 má být pečlivě zváženo u pacienta, který během této doby na léčbu neodpovídá.

Je-li indikována opakovaná léčba přípravkem Imraldi, má 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.

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

U dospívajících pacientů s HS nejsou provedeny žádné klinické studie s adalimumabem.

Dávkování adalimumabu u těchto pacientů bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Imraldi 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 Imraldi podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Imraldi pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Imraldi 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 Imraldi podle potřeby znovu zahájena.

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

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí ve věku do 12 let není relevantní.

#### Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 4. Dávka přípravku Imraldi u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou**

| Hmotnost pacienta | Indukční dávka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Udržovací dávka od týdne 4 |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| < 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2</li> </ul>  | 20 mg jednou za dva týdny  |
| ≥ 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2</li> </ul> | 40 mg jednou za dva týdny  |

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávky:

- < 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, kteří nereagují na léčbu do 12. týdne.

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

#### Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 5. Dávka přípravku Imraldi u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou**

| Hmotnost pacienta | Indukční dávka                                                                                                                                                                                                                                                | Udržovací dávka od týdne 4*                                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| < 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg v týdnu 0 (podáváno jako dvě injekce 40 mg v jeden den) a</li> <li>• 40 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 40 mg)</li> </ul>                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg jednou za dva týdny</li> </ul> |
| ≥ 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg v týdnu 0 (podáváno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a</li> <li>• 80 mg v týdnu 2 (podáváno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg jednou za dva týdny</li> </ul> |

\* Pediatrickí pacienti, kteří dosáhnou během léčby přípravkem Imraldi 18 let, mají nadále používat předepsanou udržovací dávku.

U pacientů, kteří během této doby nevykazují známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby nad rámec 8 týdnů.

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

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

#### *Uveitida u pediatrických pacientů*

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

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

**Tabulka 6. Dávka přípravku Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumabu 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).

#### *Porucha funkce jater a/nebo ledvin*

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

### Způsob podání

Přípravek Imraldi se podává subkutánní injekcí. Úplný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Pro pacienty, jimž se má podat plná dávka 40 mg, je k dispozici předplněná injekční stříkačka 40 mg a také předplněné pero 40 mg.

### **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

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### 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 Imraldi. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Imraldi 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, má být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Imraldi ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní medikaci.

#### *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, pyelonefritidu, septickou artritidu a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i fatálního konce.

#### *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 Imraldi 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 připomínkové kartě 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 Imraldi nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsaných situacích má 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 Imraldi a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Imraldi 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 Imraldi nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či úbytek hmotnosti, 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 konci.

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 Imraldi má být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů má být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

### Reaktivace hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy 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 mají být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před

započetím léčby přípravkem Imraldi. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitidy B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitidy B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Imraldi, 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 Imraldi 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 mají být obezřetní při zvažování použití přípravku Imraldi 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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi a zahájena 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, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v  $\leq 18$  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 dospívajících 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 agresivním 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 Imraldi 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 obezřetnost při úvaze o léčbě adalimumabem 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 PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Imraldi. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně přípravku Imraldi, 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 mají 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 Imraldi 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.

### Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23 složkovou pneumokokovou vakcínu a tříslžkovou 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. Pacienti léčení adalimumabem mohou dostat několik vakcín současně, s výjimkou živých vakcín.

Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnici 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 Imraldi podávat s opatrností. Přípravek Imraldi 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 Imraldi ukončena.

### Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Imraldi 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 Imraldi vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Imraldi 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 Imraldi, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena artroplastika, 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 byly fatální. Při léčbě starších pacientů je zapotřebí věnovat obzvláštní pozornost riziku vzniku infekcí.

### Pediatrická populace

Viz očkování výše.

### Pomocné látky se známým účinkem.

### *Sorbitol*

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HFI) nemají užívat tento léčivý přípravek.

### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na 0,8 ml dávku, 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 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 Imraldi s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat přípravek Imraldi 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 Imraldi.

### Těhotenství

Z velkého počtu přibližně 2 100 těhotenství prospektivně sledovaných do konce gravidity a vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno adalimumabem v 1. trimestru, nevyplyvá 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 TNF $\alpha$  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 proteinů imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze adalimumab 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 Imraldi může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Imraldi 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 otok), 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 reaktivity a různé malignity (včetně leukemie, lymfomů a HSTCL).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anemie, centrálních a periferních demyelinizačních chorob, případy lupus erythematosus 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 přehled 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 ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) 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**

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                          | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace*                                                     | Velmi časté      | Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                          | Časté            | Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky),<br>střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy),<br>infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster),<br>ušní infekce,<br>orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpesu a zubních infekcí),<br>infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykotické infekce),<br>infekce močových cest (včetně pyelonefritidy),<br>plísňové infekce,<br>kloubní infekce |
|                                                                          | Méně časté       | Neurologické infekce (včetně virové meningitidy),<br>oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex),<br>bakteriální infekce,<br>oční infekce,<br>divertikulitida <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                               |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)* | Časté            | Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu),<br>benigní neoplázie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                          | Méně časté       | Lymfom**,<br>novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy),<br>melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                          | Vzácné           | Leukemie <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>      | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                        |
|--------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | Není známo       | Hepatosplenický T-buněčný lymfom <sup>1)</sup> , karcinom z Merkellových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) <sup>1)</sup> , 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 <sup>1)</sup> , vaskulitida                                                                                                         |
|                                      | Vzácné           | Anafylaxe <sup>1)</sup>                                                                                                                        |
| Poruchy metabolismu a výživy         | Velmi časté      | Zvýšení lipidů                                                                                                                                 |
|                                      | Časté            | Hypokalemie, zvýšení hladiny kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, 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 <sup>1)</sup> , třes, neuropatie                                                                                         |
|                                      | Vzácné           | Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>                                   |
| Poruchy oka                          | Časté            | Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka                                                                                         |
|                                      | Méně časté       | Diplopie                                                                                                                                       |
| Poruchy ucha a labyrintu             | Časté            | Vertigo                                                                                                                                        |
|                                      | Méně časté       | Ztráta sluchu, tinitus                                                                                                                         |
| Srdeční poruchy*                     | Časté            | Tachykardie                                                                                                                                    |
|                                      | Méně časté       | Infarkt myokardu <sup>1)</sup> , arytmie, městnavé srdeční selhání                                                                             |
|                                      | Vzácné           | Srdeční zástava                                                                                                                                |
| Cévní poruchy                        | Časté            | Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy                                                                                                        |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                         | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Méně časté       | Aneurysma aorty,<br>cévní arteriální okluze,<br>tromoflebitida                                                                                                                                                                                               |
| Respirační, hrudní a<br>mediastinální poruchy*          | Časté            | Astma,<br>dyspnoe,<br>kašel                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                         | Méně časté       | Plicní embolie, <sup>1)</sup><br>intersticiální plicní choroba,<br>chronická obstrukční plicní nemoc,<br>pneumonitida,<br>pleurální výpotek <sup>1)</sup>                                                                                                    |
|                                                         | Vzácné           | Plicní fibróza <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                 |
| Gastrointestinální poruchy                              | Velmi časté      | Bolest břicha,<br>nauzea a zvracení                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                         | Časté            | Krvácení z GI traktu,<br>dyspepsie,<br>gastroesofageální refluxní choroba,<br>sicca syndrom                                                                                                                                                                  |
|                                                         | Méně časté       | Pankreatitida,<br>dysfagie,<br>edém obličeje                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                         | Vzácné           | Perforace střeva <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                               |
| Poruchy jater a žlučových<br>cest*                      | Velmi časté      | Zvýšení jaterních enzymů                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                         | Méně časté       | Steatóza jater,<br>cholecystitida a cholelithiáza,<br>zvýšení hodnot bilirubinu                                                                                                                                                                              |
|                                                         | Vzácné           | Hepatitida,<br>reaktivace hepatitidy B <sup>1)</sup> ,<br>autoimunní hepatitida <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                |
|                                                         | Není známo       | Selhání jater <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                  |
| Poruchy kůže a podkožní<br>tkáně                        | Velmi časté      | Rash (včetně exfoliativního rashe)                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                         | Časté            | Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně<br>palmoplantární pustulózní psoriázy) <sup>1)</sup> ,<br>urtikarie,<br>tvorba modřin (včetně purpury),<br>dermatitida (včetně ekzému),<br>onychoklázie,<br>hyperhidróza,<br>alopecie <sup>1)</sup> ,<br>pruritus |
|                                                         | Méně časté       | Noční pocení,<br>zjizvení                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | Vzácné           | Erythema multiforme <sup>1)</sup> ,<br>Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>1)</sup> ,<br>angioedém <sup>1)</sup> ,<br>kožní vaskulitida <sup>1)</sup> ,<br>lichenoidní kožní reakce <sup>1)</sup>                                                               |
|                                                         | Není známo       | Zhoršení příznaků dermatomyozitidy <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                             |
| Poruchy svalové a kosterní<br>soustavy a pojivové tkáně | Velmi časté      | Muskuloskeletální bolest                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                         | Časté            | Svalové spasmy (včetně zvýšení<br>kreatinfosfokinázy v krvi)                                                                                                                                                                                                 |

| Třídy orgánových systémů                   | Frekvence   | Nežádoucí účinek                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Méně časté  | Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematosus                                                                                                                                                                        |
|                                            | Vzácné      | Lupus-like syndrom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                    |
| Poruchy ledvin a močových cest             | Časté       | Poškození ledvin, hematurie                                                                                                                                                                                         |
|                                            | Méně časté  | Nykturie                                                                                                                                                                                                            |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu       | Méně časté  | Erektivní 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 <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                        |
|                                            | Méně časté  | Zánět                                                                                                                                                                                                               |
| Vyšetření *                                | Časté       | Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktát dehydrogenázy v krvi |
|                                            | Není známo  | Zvýšení tělesné hmotnosti <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                             |
| 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

<sup>1)</sup> včetně údajů ze spontánního hlášení

<sup>2)</sup> 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. diseminová 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 léčby v průběhu studie 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, 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 spontánně hlášených malignit přibližně 2,7 na

1 000 pacientoroků léčby. Spontánně 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 podobného 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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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

pacientů léčených adalimumabem a kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  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 dávky 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 týdnech 0 a 1, a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (N = 63) 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 (N = 30), se objevilo zvýšení ALT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  u 1,1 % (1/93) pacientů.

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí 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 autoimunní 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 15 násobek doporučené dávky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), ATC kód: L04AB04

Imraldi je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné 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  $\text{IC}_{50}$  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 TNF $\alpha$ . Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *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, dvojité 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 choroby 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 adalimumabem 40 mg 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 progresu 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 cílovým parametrem ve studiích RA I, II a III a sekundárním cílovým parametrem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním cílovým parametrem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním cílovým parametrem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární cílový parametr změnu kvality života.

#### ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi 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 <sup>***</sup>             |                                                         | Studie RA II <sup>***</sup> |                                    | Studie RA III <sup>***</sup>            |                                                          |
|------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                  | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 60 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 63 | Placebo<br>N = 110          | Adalimumab <sup>b</sup><br>N = 113 | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 200 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 207 |
| <b>ACR 20</b>    |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| <b>6 měsíců</b>  | 13,3 %                                 | 65,1 %                                                  | 19,1 %                      | 46,0 %                             | 29,5 %                                  | 63,3 %                                                   |
| <b>12 měsíců</b> | –                                      | –                                                       | –                           | –                                  | 24,0 %                                  | 58,9 %                                                   |
| <b>ACR 50</b>    |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| <b>6 měsíců</b>  | 6,7 %                                  | 52,4 %                                                  | 8,2 %                       | 22,1 %                             | 9,5 %                                   | 39,1 %                                                   |
| <b>12 měsíců</b> | –                                      | –                                                       | –                           | –                                  | 9,5 %                                   | 41,5 %                                                   |
| <b>ACR 70</b>    |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| <b>6 měsíců</b>  | 3,3 %                                  | 23,8 %                                                  | 1,8 %                       | 12,4 %                             | 2,5 %                                   | 20,8 %                                                   |
| <b>12 měsíců</b> | –                                      | –                                                       | –                           | –                                  | 4,5 %                                   | 23,2 %                                                   |

<sup>a</sup> Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnů

<sup>b</sup> Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

<sup>c</sup> MTX = methotrexát

<sup>\*\*\*</sup>p < 0,01, adalimumab versus placebo

– neuplatňuje se

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 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**  
**Odpovědi ACR ve studii RA V**  
**(Procento pacientů)**

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

<sup>a</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>b</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>c</sup> 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 adalimumabu/methotrexátu klinickou remisi (DAS28 < 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 šterbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 10).

Snížení stupně progresu 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 bylo 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 radiograficky zhodnoceno. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progresie 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 <sup>a</sup> | Adalimumab/MTX<br>40 mg každý druhý<br>týden | Placebo/MTX<br>Adalimumab/MTX<br>(95 % interval<br>spolehlivosti <sup>b</sup> ) | Hodnota p            |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Celkové Sharpovo<br/>skóre</b> | 2,7                      | 0,1                                          | 2,6 (1,4; 3,8)                                                                  | < 0,001 <sup>c</sup> |
| <b>Skóre erozí</b>                | 1,6                      | 0,0                                          | 1,6 (0,9; 2,2)                                                                  | < 0,001              |
| <b>Skóre JSN<sup>d</sup></b>      | 1,0                      | 0,1                                          | 0,9 (0,3; 1,4)                                                                  | 0,002                |

<sup>a</sup> methotrexát

<sup>b</sup> 95 % intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem

<sup>c</sup> na základě analýzy pořadí

<sup>d</sup> zúžení kloubní štěrby

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<br>N = 257<br>(95 %<br>interval<br>spolehlivosti) | Adalimumab<br>N = 274<br>(95 %<br>interval<br>spolehlivosti) | Adalimumab/<br>MTX<br>N = 268<br>(95 %<br>interval<br>spolehlivosti) | Hodnota p <sup>a</sup> | Hodnota p <sup>b</sup> | Hodnota p <sup>c</sup> |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Celkové<br/>Sharpovo<br/>skóre</b> | 5,7 (4,2–7,3)                                         | 3,0 (1,7–4,3)                                                | 1,3 (0,5–2,1)                                                        | < 0,001                | 0,0020                 | < 0,001                |
| <b>Skóre eroze</b>                    | 3,7 (2,7–4,7)                                         | 1,7 (1,0–2,4)                                                | 0,8 (0,4–1,2)                                                        | < 0,001                | 0,0082                 | < 0,001                |
| <b>JSN skóre</b>                      | 2,0 (1,2–2,8)                                         | 1,3 (0,5–2,1)                                                | 0,5 (0–1,0)                                                          | < 0,001                | 0,0037                 | 0,151                  |

<sup>a</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>b</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>c</sup> 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 progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu ≤ 0,5) významně vyšší při kombinované terapii adalimumabem/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 progresy 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 Questionnaire – 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. U 250 subjektů, kteří dokončili otevřenou prodlouženou fázi studie, se zlepšení fyzické funkce udrželo po 10 let léčby.

### *Ložisková psoriáza u dospělých*

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla studována u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou ( $\geq 10$  % BSA a PASI  $\geq 12$  nebo  $\geq 10$ ), 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  $\geq 75$  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 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 placebo 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 16 týdenní léčbě. Pacientům, kteří užívali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI  $\geq 50$  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**

|                                 | <b>Placebo<br/>N = 398<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg každý druhý<br/>týden<br/>N = 814<br/>n (%)</b> |
|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75<sup>a</sup></b>    | 26 (6,5)                             | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                             |
| <b>PASI 100</b>                 | 3 (0,8)                              | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                             |
| <b>PGA:<br/>čistý/minimální</b> | 17 (4,3)                             | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                             |

<sup>a</sup> Procento pacientů, kteří dosáhli PASI 75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

<sup>b</sup>  $p < 0.001$ , Adalimumab vs. placebo

**Tabulka 13**

**Studie Ps II (CHAMPION) výsledky účinnosti za 16 týdnů**

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

<sup>a</sup>  $p < 0.001$  Adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup>  $p < 0.001$  Adalimumab vs. methotrexát

<sup>c</sup>  $p < 0.01$  Adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup>  $p < 0.05$  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 znovu nasazení 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 *versus* placebo 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  $\geq$  10 % (60 % pacientů) a BSA < 10 % a  $\geq$  5 % (40 % pacientů)).

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

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

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab oproti placebu

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, dvojité 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 u všech populací s adalimumabem 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 15). U pacientů léčených 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<br>40 mg jednou týdně | Placebo                | Adalimumab<br>40 mg jednou týdně |
| <b>Klinická odpověď<sup>a</sup><br/>Hidradenitis<br/>Suppurativa<br/>clinical response<br/>(HiSCR)<sup>a</sup></b> | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %) *         | N = 163<br>45 (27,6 %) | N = 163<br>96 (58,9 %) ***       |
| <b>≥ 30 % snížení<br/>bolesti kůže<sup>b</sup></b>                                                                 | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)           | N = 111<br>23 (20,7 %) | N = 105<br>48 (45,7 %) ***       |

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

<sup>a</sup> U všech randomizovaných pacientů.

<sup>b</sup> U pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS  $\geq 3$ , 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 placebo 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 léčbou, 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<sup>a</sup>, kteří dosáhli HiSCR<sup>b</sup> v týdnech 24 a 36 po opětovném přerazení léčby adalimumabem týdně v týdnu 12**

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

<sup>a</sup> Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.

<sup>b</sup> U pacientů vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započtení 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 %. Dlouhodobější léčba adalimumabem 40 mg týdně po 96 týdnů neodhalila 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 vrátili na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %).

#### *Crohnova choroba u dospělých*

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI)  $\geq 220$  a  $\leq 450$ ) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosalicylátů, 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 adalimumabu 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 týdně. 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  $\geq 70$ ) 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 odpovědi**  
**(Procento pacientů)**

|                                      | <b>Studie CD I: pacienti dosud neléčení infliximabem</b> |                                           |                                            | <b>Studie CD: pacienti dříve léčení infliximabem</b> |                                             |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                      | <b>Placebo<br/>N = 74</b>                                | <b>Adalimumab<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>N = 76</b> | <b>Placebo<br/>N = 166</b>                           | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>N = 159</b> |
| <b>Týden 4</b>                       |                                                          |                                           |                                            |                                                      |                                             |
| <b>Klinická remise</b>               | 12 %                                                     | 24 %                                      | 36 %*                                      | 7 %                                                  | 21 %*                                       |
| <b>Klinická odpověď<br/>(CR-100)</b> | 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)**

|                                                                          | <b>Placebo</b> | <b>Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden</b> | <b>Adalimumab v dávce 40 mg týdně</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Týden 26</b>                                                          | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                                    | <b>N = 157</b>                        |
| Klinická remise                                                          | 17 %           | 40 %*                                             | 47 %*                                 |
| Klinická odpověď (CR-100)                                                | 27 %           | 52 %*                                             | 52 %*                                 |
| Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu $\geq 90$ dn <sup>a</sup> | 3 % (2 z 66)   | 19 % (11 z 58) **                                 | 15 % (11 ze 74) **                    |
| <b>Týden 56</b>                                                          | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                                    | <b>N = 157</b>                        |
| Klinická remise                                                          | 12 %           | 36 %*                                             | 41 %*                                 |
| Klinická odpověď (CR-100)                                                | 17 %           | 41 %*                                             | 48 %*                                 |
| Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu $\geq 90$ dn <sup>a</sup> | 5 % (3 z 66)   | 29 % (17 z 58) *                                  | 20 % (15 ze 74) **                    |

\*  $p < 0,001$  párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

\*\*  $p < 0,02$  párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

<sup>a</sup> 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.

*Uveitida u dospělých*

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s výjimkou pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojité slepých, 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 jedním týdnem po úvodní dávce. Současně podávané stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva byly povoleny.

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 terapie“. 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 nejlepších korigovaných zrakových ostroších (BCVA).

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

#### Klinická odpověď

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

**Tabulka 19**  
**Doba do selhání terapie ve studiích UV I a UV II**

| Analýza<br>Léčba                                                      | N   | Selhání<br>N (%) | Střední doba do<br>selhání (měsíce) | HR <sup>a</sup> | CI 95 %<br>pro HR <sup>a</sup> | P<br>hodnota <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------------|
| <b>Doba do selhání terapie v týdnu 6 nebo později ve studii UV I</b>  |     |                  |                                     |                 |                                |                           |
| 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                   |
| <b>Doba do selhání terapie v týdnu 2 nebo později ve studii UV II</b> |     |                  |                                     |                 |                                |                           |
| Primární analýza (ITT)                                                |     |                  |                                     |                 |                                |                           |
| Placebo                                                               | 111 | 61 (55,0)        | 8,3                                 | -               | -                              | -                         |
| Adalimumab                                                            | 115 | 45 (39,1)        | NE <sup>c</sup>                     | 0,57            | 0,39, 0,84                     | 0,004                     |

Poznámka: Selhání terapie 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 terapie bylo cenzurováno v době ukončení.

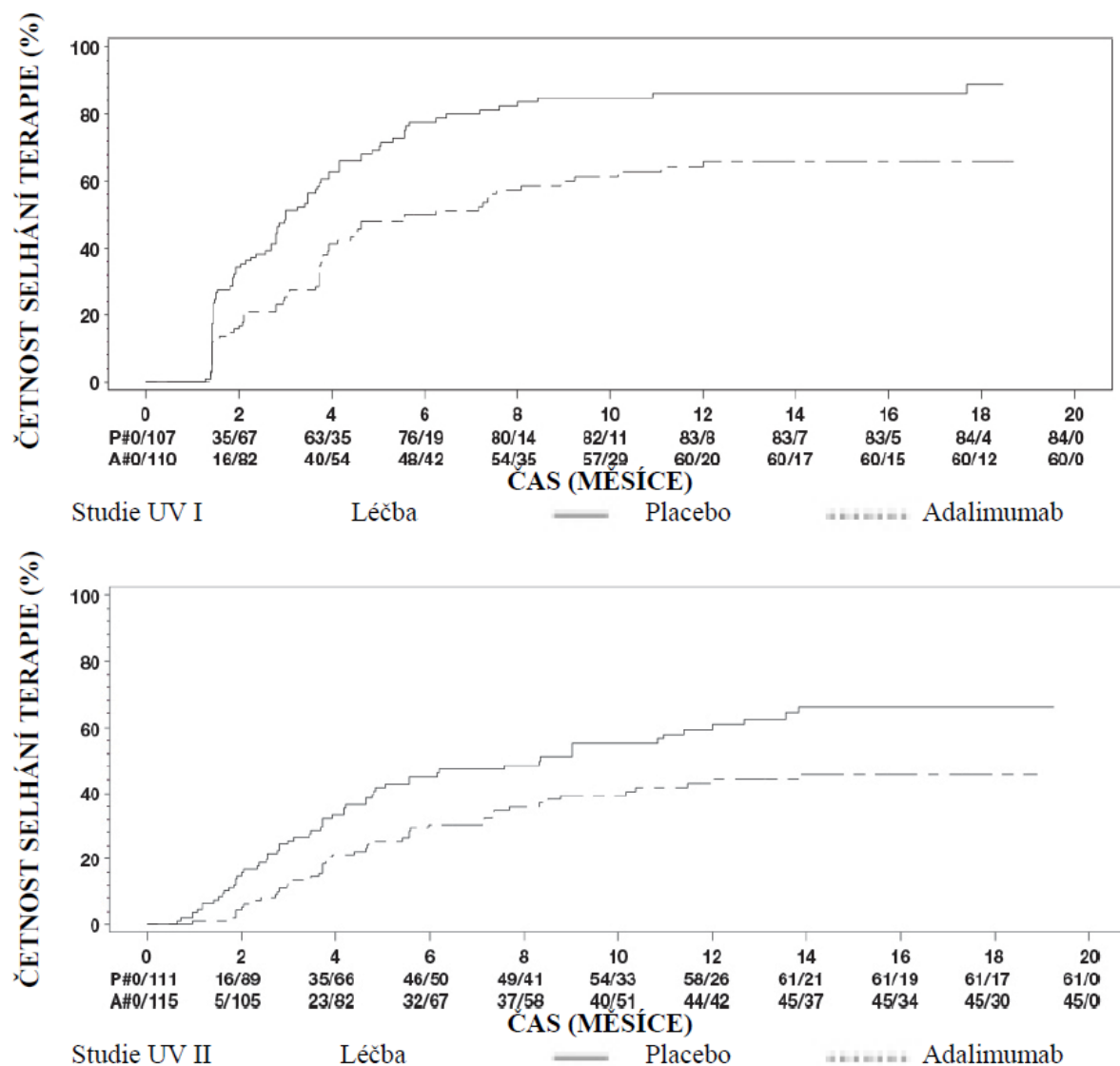
<sup>a</sup> HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik s terapií jako faktorem

<sup>b</sup> 2stranná P hodnota z log rank testu

<sup>c</sup> NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových subjektů

Obrázek 1

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



Poznámka: P# = placebo (počet příhod/počet rizikových); A# = Adalimumab (počet příhod/ počet rizikových)

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v porovnání s placebem u každé složky selhání terapie. Ve studii UV II byly pozorovány statisticky významné rozdíly jen u zrakové ostrosti, ale ostatní složky hovořily ve prospěch adalimumabu numericky.

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. z důvodu odchylek nebo sekundárních komplikací diabetické retinopatie, v důsledku operace katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů pokračovalo 269 hodnotitelných pacientů (74 %) v otevřené léčbě adalimumabem do 78. týdne. Na základě sledování pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk  $\leq 0,5+$ , VH stupeň  $\leq 0,5+$ ) při současně podávané dávce steroidů  $\leq 7,5$  mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidovém stavu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení  $< 5$  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 z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

## Kvalita života

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

## Imunogenita

Během léčby adalimumabem se mohou vytvořit protilátky 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, kteří trpěli 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, dvojité zaslepené studii paralelních skupin pacientů 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 nesteroidních antiflogistik (NSAID) a prednisonu ( $\leq 0,2$  mg /kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m<sup>2</sup> 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 20.

**Tabulka 20**

**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 dvojité zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 30$  % v porovnání s výchozím stavem u  $\geq 3$  ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost  $\geq 2$  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 21**  
**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 <sup>a</sup> (n/N) | 36,8 % (14/38)          | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 % (13/30)      | 71,4 % (20/28) <sup>c</sup> |
| Medián doby do vzplanutí onemocnění                       | > 32 týdnů              | 20 týdnů                    | > 32 týdnů          | 14 týdnů                    |

<sup>a</sup> Odpovědi Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 byly významně vyšší než ty u pacientů léčených placebem

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> 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 adalimumab 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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 setrvali 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, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako PGA  $\geq$  4 nebo  $>$  20% BSA nebo  $>$  10 % BSA s velmi tenkými lézemi nebo PASI  $\geq$  20 nebo  $\geq$  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 22**  
**Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů**

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

<sup>a</sup> MTX = methotrexát

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> 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 dvojité 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, dvojité 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 > 30. 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 patmo 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<br>40/20 mg<br>každý druhý týden<br>N = 93 | Snížená dávka<br>20/10 mg<br>každý druhý týden<br>N = 95 | p hodnota* |
|------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------|
| <b>Týden 26</b>  |                                                             |                                                          |            |
| Klinická remise  | 38,7 %                                                      | 28,4 %                                                   | 0,075      |
| Klinická odpověď | 59,1 %                                                      | 48,4 %                                                   | 0,073      |
| <b>Týden 52</b>  |                                                             |                                                          |            |
| 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**

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

<sup>1</sup> p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

<sup>2</sup> Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď

<sup>3</sup> 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, dvojité 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 dvojité 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  $\geq 2$  body a  $\geq 30$  % oproti výchozí hodnotě), randomizováno rovnoměrně do dvojité 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  $PMS \leq 2$  a žádné individuální podskóre  $> 1$ ) v týdnu 8 a klinická remise podle FMS (úplné Mayo skóre) (definovaná jako Mayo skóre  $\leq 2$  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 dvojité zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 26.

**Tabulka 26**  
**Klinická remise podle PMS po 8 týdnech**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Adalimumab<sup>a</sup></b><br><b>maximálně 160 mg v týdnu 0 /</b><br><b>placebo v týdnu 1</b><br>N = 30 | <b>Adalimumab<sup>b, c</sup></b><br><b>maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1</b><br>N = 47 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinická remise                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 13/30 (43,3 %)                                                                                             | 28/47 (59,6 %)                                                                        |
| <sup>a</sup> Adalimumab 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<br><sup>b</sup> 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<br><sup>c</sup> 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<br>Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6<br>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  $\geq 3$  body a  $\geq 30$  % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice (definováno jako Mayo podskóre endoskopie  $\leq 1$ ) 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 dvojité 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**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>za dva týdny<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumab<sup>b</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>týdně<br/>N = 31</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Klinická remise u pacientů s<br>odpovědí s PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 9/31 (29,0 %)                                                                        | 14/31 (45,2 %)                                                                |
| Klinická odpověď u pacientů s<br>odpovědí s PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 19/31 (61,3 %)                                                                       | 21/31 (67,7 %)                                                                |
| Zhojení sliznice u pacientů s<br>odpovědí s PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12/31 (38,7 %)                                                                       | 16/31 (51,6 %)                                                                |
| Klinická remise u pacientů s remisí<br>s PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9/21 (42,9 %)                                                                        | 10/22 (45,5 %)                                                                |
| Remise bez kortikosteroidů<br>v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s<br>PMS <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4/13 (30,8 %)                                                                        | 5/16 (31,3 %)                                                                 |
| <sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny<br><sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně<br><sup>c</sup> U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy<br>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  $\geq 20$  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**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Týden 8</b>                                                                                 |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>maximálně 160 mg v týdnu 0/<br/>placebo v týdnu 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup><br/>maximálně 160 mg<br/>v týdnech 0 a 1<br/>N = 47</b> |
| Klinická remise podle PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 10/30 (33,3 %)                                                                                 | 22/47 (46,8 %)                                                                      |
| Klinická odpověď podle PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15/30 (50,0 %)                                                                                 | 32/47 (68,1 %)                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Týden 52</b>                                                                                |                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Adalimumab<sup>d</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>za dva týdny<br/>N = 31</b>           | <b>Adalimumab<sup>e</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>týdně<br/>N = 31</b>       |
| Klinická remise podle PUCAI<br>v týdnu 8 u pacientů s odpovědí<br>s PMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14/31 (45,2 %)                                                                                 | 18/31 (58,1 %)                                                                      |
| Klinická odpověď podle PUCAI<br>v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s<br>PMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 18/31 (58,1 %)                                                                                 | 16/31 (51,6 %)                                                                      |
| <sup>a</sup> Adalimumab 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<br><sup>b</sup> 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<br><sup>c</sup> 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<br><sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny<br><sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně<br>Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnu 4 a 6<br>Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry<br>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 (včetně WPAI skóre a IMPACT III). 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, dvojité 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

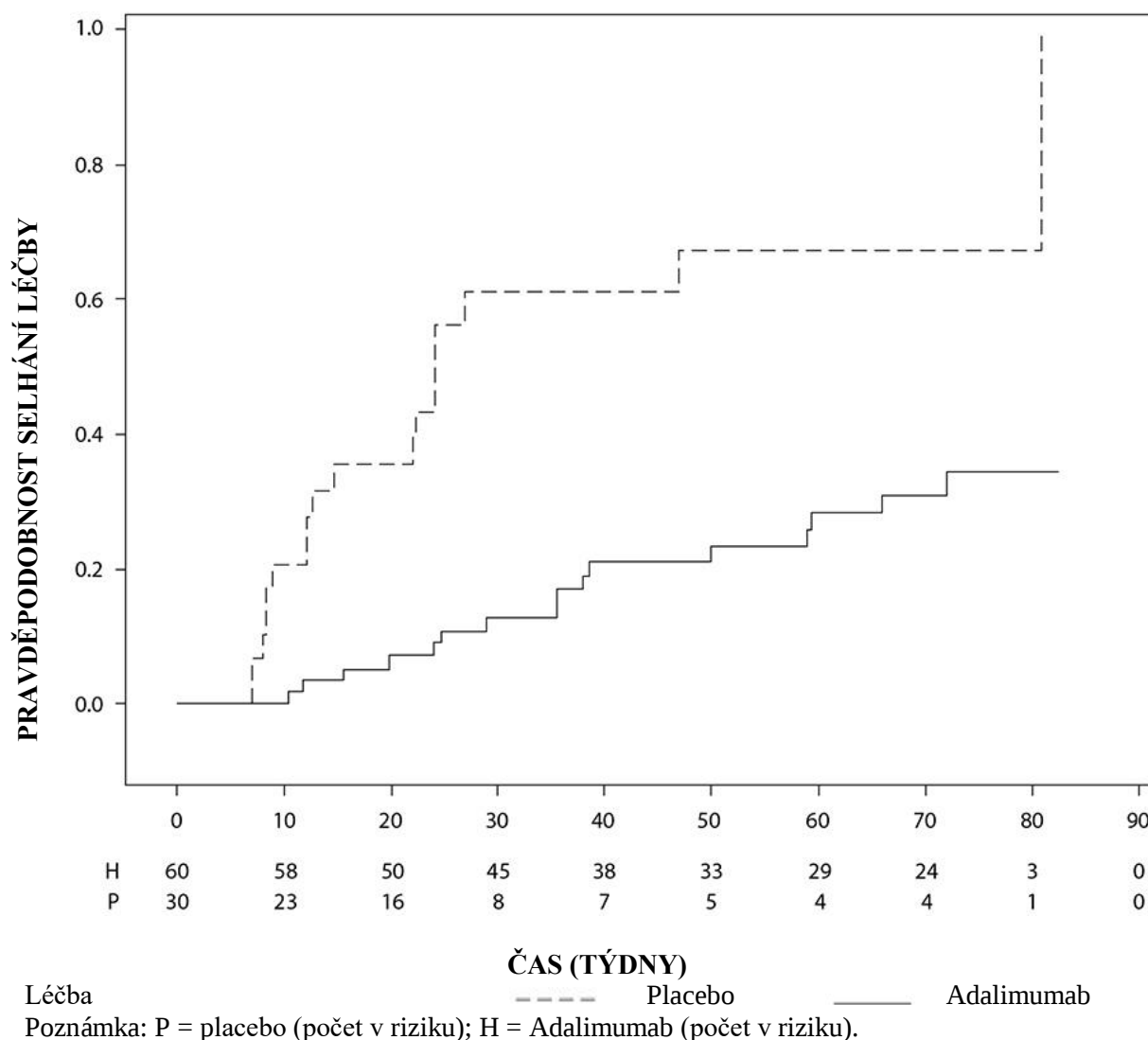
adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost  $\geq 30$  kg) každý druhý týden v kombinaci se svou úvodní dávkou methotrexátu.

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 souběžné léčby a přerušení léčby po delší časové období.

#### Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 2,  $P < 0,0001$  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 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou**



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a distribuce

Po podání dávky 24 mg/m<sup>2</sup> (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnížší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu (hodnoty naměřené v době od týdne 20 do týdne 48) 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<sup>2</sup>, byly průměrné nejnížší 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<sup>2</sup> (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnížší 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 nejnížší ± 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 plán 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 dospívajících 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 nejnížší (±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 kg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnížší (±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 nejnížší 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 ( $V_{ss}$ ) 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 léčených adalimumabem v monoterapii v dávce 40 mg každý druhý týden byly průměrné nejnižší koncentrace v ustáleném stavu 5 µg/ml.

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

Při použití startovací dávky 80 mg adalimumabu v týdně 0, následované dávkou 40 mg v týdně 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 týdně 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdně 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.

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  $5,01 \pm 3,28$  µg/ml. U pacientů, kteří dostávali 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, byla průměrná ( $\pm$ SD) nejnižší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu v 52. týdnu  $15,7 \pm 5,60$  µg/ml.

U dospělých pacientů s uveitidou, jimž byla podána úvodní dávka 80 mg adalimumabu v týdně 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  $\geq 40$  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**

Natrium-citrát  
Monohydrát kyseliny citronové  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Sorbitol  
Polysorbát 20  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Imraldi 40 mg injekční roztok v injekční lahvičce na jedno použití (sklo typu I) s pryžovými zátkami, hliníkovými pertlemi a odlamovacími uzávěry.

1 balení po 2 krabičkách, každá obsahuje:

1 injekční lahvičku, (0,8 ml sterilního roztoku), 1 prázdnou injekční stříkačku, 1 jehlu, 1 adaptér injekční lahvičky 2 tampóny napuštěné alkoholem.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/17/1216/009

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. srpna 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 29. dubna 2022

### **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

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna 0,4 ml jednodávková předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno 0,4 ml jednodávkové předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg.

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

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem.

Tento léčivý přípravek neobsahuje žádné pomocné látky se známým účinkem.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)  
Čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Imraldi 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 Imraldi 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 progresu poškození kloubů a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Juvenilní idiopatická artritida

*Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida*

Přípravek Imraldi 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 Imraldi podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl studován u pacientů mladších 2 let.

### *Entezopatická artritida*

Imraldi 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 tato léčba nebyla tolerována (viz bod 5.1).

### Axiální spondylartritida

#### *Ankylozující spondylitida (AS)*

Imraldi 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*

Imraldi 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 (NSAID).

### Psoriatická artritida

Přípravek Imraldi 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 progresu 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je indikován k léčbě neinfekční intermediální, 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 Imraldi 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 Imraldi má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Imraldi indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Imraldi před zahájením konzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Imraldi obdrží připomínkovou kartu pacienta.

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

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

### Dávkování

#### *Revmatoidní artritida*

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

Během léčby přípravkem Imraldi se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik (NSAID) 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 Imraldi 40 mg jednou za dva týdny, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávky 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, má být pokračování v léčbě přehodnoceno.

#### Přerušení podávání

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

Dostupné údaje naznačují, že zavedení léčby adalimumabem po jejím přerušení na dobu 70 dní nebo déle vedlo ke stejné 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 Imraldi 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, má být pokračování v léčbě přehodnoceno.

#### *Psoriáza*

Doporučená úvodní dávka přípravku Imraldi 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 na léčbu.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Imraldi v dávce 40 mg jednou za dva týdny mohou mít kdykoli po 16. týdnů léčby přínos ze zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Přínos a rizika pokračování léčby v dávce 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny mají být pečlivě zváženy u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení dávky 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 dávka následně snížena na 40 mg každý druhý týden.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Doporučená úvodní dávka 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 Imraldi pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Imraldi doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů má 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 Imraldi 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).

### *Crohnova choroba*

Doporučená úvodní dávka přípravku Imraldi 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 poté 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, podávána subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient používání přípravku Imraldi ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znovu, může být přípravek Imraldi opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

V průběhu udržovací léčby se mají dávky kortikosteroidů postupně snižovat ve shodě se zavedenými postupy klinické praxe.

Někteří pacienti, u kterých dojde ke snížení odpovědi na léčbu přípravkem Imraldi 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Imraldi 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.

### *Ulcerózní kolitida*

Doporučená úvodní dávka přípravku Imraldi 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 Imraldi 40 mg jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Imraldi každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

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

### *Uveitida*

Doporučená úvodní dávka přípravku Imraldi 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 přípravkem Imraldi jsou omezené. Terapii přípravkem Imraldi 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 Imraldi.

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

#### Zvláštní populace

##### *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*

Předplněná injekční stříkačka a předplněné pero přípravku Imraldi jsou k dispozici pouze jako dávka 40 mg. Proto není možné podávat předplněnou stříkačku a předplněné pero přípravku Imraldi pediatrickým pacientům, kteří vyžadují menší než plnou dávku 40 mg. Pokud se vyžaduje alternativní dávka, je zapotřebí použít jiné preparáty nabízející takovou možnost.

#### Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

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

**Tabulka 1. Dávka přípravku Imraldi 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.

#### Entezopatická artritida

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

**Tabulka 2. Dávka přípravku Imraldi 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.

#### Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 3. Dávka přípravku Imraldi 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 má být pečlivě zváženo u pacienta, který během této doby na léčbu neodpovídá.

Je-li indikována opakovaná léčba přípravkem Imraldi, má 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.

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

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

Doporučená dávka přípravku Imraldi 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 Imraldi podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

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

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

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

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

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí ve věku do 12 let není relevantní.

#### Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 4. Dávka přípravku Imraldi u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou**

| Hmotnost pacienta | Indukční dávka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Udržovací dávka od týdne 4 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| < 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2</li></ul>  | 20 mg jednou za dva týdny  |
| ≥ 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2</li></ul> | 40 mg jednou za dva týdny  |

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávky:

- < 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, kteří nereagují na léčbu do 12. týdne.

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

#### Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 5. Dávka přípravku Imraldi u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou**

| Hmotnost pacienta | Indukční dávka                                                                                                                                                                                                                                                | Udržovací dávka od týdne 4*                                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| < 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg v týdnu 0 (podáváno jako dvě injekce 40 mg v jeden den) a</li> <li>• 40 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 40 mg)</li> </ul>                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg jednou za dva týdny</li> </ul> |
| ≥ 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg v týdnu 0 (podáváno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a</li> <li>• 80 mg v týdnu 2 (podáváno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg jednou za dva týdny</li> </ul> |

\* Pediatričtí pacienti, kteří dosáhnou během léčby přípravkem Imraldi 18 let, mají nadále používat předepsanou udržovací dávku.

U pacientů, kteří během této doby nevykazují známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby nad rámec 8 týdnů.

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

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

*Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy*

Použití adalimumabu u pediatrické populace není v indikacích ankylozující spondylitida a psoriatické artritida relevantní.

*Uveitida u pediatrických pacientů*

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

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

**Tabulka 6. Dávka přípravku Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumabu 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).

### Způsob podání

Přípravek Imraldi se podává subkutánní injekcí. Úplný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Pro pacienty, jimž se má podat plná dávka 40 mg, je k dispozici 40 mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

### **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

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### 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 Imraldi. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Imraldi 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, má být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Imraldi ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní medikaci.

#### *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, pyelonefritidu, septickou artritidu a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i fatálního konce.

#### *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 Imraldi 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 připomínkové kartě 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 Imraldi nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsaných situacích má 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 Imraldi a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Imraldi 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 Imraldi nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či úbytek hmotnosti, 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 konci.

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 Imraldi má být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů má být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

#### Reaktivace hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy 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 mají být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započetím léčby přípravkem Imraldi. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitidy B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitidy B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Imraldi, 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 Imraldi 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 mají být obezřetní při zvažování použití přípravku Imraldi 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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi a zahájena 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, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v  $\leq 18$  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 dospívajících 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 agresivním 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 Imraldi 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 obezřetnost při úvaze o léčbě adalimumabem 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 PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Imraldi. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně přípravku Imraldi, byl také hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových 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 mají 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 Imraldi 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.

### Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23 složkovou pneumokokovou vakcínu a tříslžkovou 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. Pacienti léčení adalimumabem mohou dostat několik vakcín současně, s výjimkou živých vakcín.

Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnici 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 Imraldi podávat s opatrností. Přípravek Imraldi 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 Imraldi ukončena.

### Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Imraldi 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 Imraldi vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Imraldi 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 Imraldi, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena artroplastika, 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 byly fatální. 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 na 0,4 ml dávku, 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 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 Imraldi s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat přípravek Imraldi 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 Imraldi.

#### Těhotenství

Z velkého počtu přibližně 2 100 těhotenství prospektivně sledovaných do konce gravidity a vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno adalimumabem v 1. trimestru, nevyplyvá 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 patientek 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 TNF $\alpha$  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 proteinů imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze adalimumab 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 Imraldi může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Imraldi 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 dvojité 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 otok), 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 HSTCL).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anemie, centrálních a periferních demyelinizačních chorob, případy lupus erythematosus 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 přehled 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 ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) 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**

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                          | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace*                                                     | Velmi časté      | Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                          | Časté            | Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky),<br>střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy),<br>infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster),<br>ušní infekce,<br>orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpesu a zubních infekcí),<br>infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykotické infekce),<br>infekce močových cest (včetně pyelonefritidy),<br>plísňové infekce,<br>kloubní infekce |
|                                                                          | Méně časté       | Neurologické infekce (včetně virové meningitidy),<br>oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex),<br>bakteriální infekce,<br>oční infekce,<br>divertikulitida <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                               |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)* | Časté            | Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu),<br>benigní neoplázie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                          | Méně časté       | Lymfom**,<br>novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy),<br>melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                          | Vzácné           | Leukemie <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                          | Není známo       | Hepatosplenický T-buněčný lymfom <sup>1)</sup> ,<br>karcinom z Merkellových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) <sup>1)</sup> , Kaposiho sarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>      | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                  |
|--------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sup>1)</sup> , vaskulitida                                                                                                   |
|                                      | Vzácné           | Anafylaxe <sup>1)</sup>                                                                                                                  |
| Poruchy metabolismu a výživy         | Velmi časté      | Zvýšení lipidů                                                                                                                           |
|                                      | Časté            | Hypokalemie, zvýšení hladiny kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, 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 <sup>1)</sup> , třes, neuropatie                                                                                   |
|                                      | Vzácné           | Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>                             |
| Poruchy oka                          | Časté            | Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka                                                                                   |
|                                      | Méně časté       | Diplopie                                                                                                                                 |
| Poruchy ucha a labyrintu             | Časté            | Vertigo                                                                                                                                  |
|                                      | Méně časté       | Ztráta sluchu, tinitus                                                                                                                   |
| Srdeční poruchy*                     | Časté            | Tachykardie                                                                                                                              |
|                                      | Méně časté       | Infarkt myokardu <sup>1)</sup> , arytmie, městnavé srdeční selhání                                                                       |
|                                      | Vzácné           | Srdeční zástava                                                                                                                          |
| Cévní poruchy                        | Časté            | Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy                                                                                                  |
|                                      | Méně časté       | Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromboflebitida                                                                                |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                      | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*          | Časté            | Astma, dyspnoe, kašel                                                                                                                                                                                                                |
|                                                      | Méně časté       | Plicní embolie, <sup>1)</sup> intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek <sup>1)</sup>                                                                                        |
|                                                      | Vzácné           | Plicní fibróza <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                         |
| 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 <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                       |
| Poruchy jater a žlučových cest*                      | Velmi časté      | Zvýšení jaterních enzymů                                                                                                                                                                                                             |
|                                                      | Méně časté       | Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení hodnot bilirubinu                                                                                                                                                            |
|                                                      | Vzácné           | Hepatitida, reaktivace hepatitidy B <sup>1)</sup> , autoimunní hepatitida <sup>1)</sup>                                                                                                                                              |
|                                                      | Není známo       | Selhání jater <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                          |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        | Velmi časté      | Rash (včetně exfoliativního rashe)                                                                                                                                                                                                   |
|                                                      | Časté            | Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) <sup>1)</sup> , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie <sup>1)</sup> , pruritus |
|                                                      | Méně časté       | Noční pocení, zjizvení                                                                                                                                                                                                               |
|                                                      | Vzácné           | Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>1)</sup> , angioedém <sup>1)</sup> , kožní vaskulitida <sup>1)</sup> , lichenoidní kožní reakce <sup>1)</sup>                                                   |
|                                                      | Není známo       | Zhoršení příznaků dermatomyozitidy <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                     |
| 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 erythematosus                                                                                                                                                                                         |
|                                                      | Vzácné           | Lupus-like syndrom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                     |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>            | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                        |
|                                            | Méně časté       | Zánět                                                                                                                                                                                                               |
| Vyšetření *                                | Časté            | Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktát dehydrogenázy v krvi |
|                                            | Není známo       | Zvýšení tělesné hmotnosti <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                             |
| 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

<sup>1)</sup> včetně údajů ze spontánního hlášení

<sup>2)</sup> 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. diseminová 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 léčby v průběhu studie 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, 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 spontánně hlášených malignit přibližně 2,7 na 1 000 pacientoroků léčby. Spontánně 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 autoprottilátky 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 podobného 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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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 pacientů léčených adalimumabem a kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT  $\geq 3 \times$  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 dávky 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 týdnech 0 a 1, a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (N = 63) 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 (N = 30), se objevilo zvýšení ALT  $\geq 3 \times$  ULN u 1,1 % (1/93) pacientů.

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí 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 autoimunní 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 15 násobek doporučené dávky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), ATC kód: L04AB04

Imraldi je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné 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<sub>50</sub> 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 TNF $\alpha$ . Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u 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, dvojité zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců. Bolest v místě injekčního vpichu adalimumabu 40 mg/0,4 ml byla hodnocena ve dvou randomizovaných, aktivně kontrolovaných, jednoduše zaslepených, zkřížených studiích ve dvou obdobích.

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 choroby 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 adalimumabem 40 mg 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 progresu 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.

Každá z RA studií VI a VII hodnotila 60 pacientů  $\geq 18$  let se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou. Zahrnutí pacienti buď již používali adalimumab 40 mg/0,8 ml a hodnotili svoji průměrnou bolest v místě injekčního vpichu jako nejméně 3 cm (na škále 0–10 cm VAS), nebo se jednalo o pacienty dosud neléčené biologickou léčbou, kteří používání adalimumabu 40 mg/0,8 ml zahájili. Pacienti byli randomizováni do skupiny, která dostávala jednorázovou dávku adalimumabu 40 mg/0,8 ml nebo adalimumabu 40 mg/0,4 ml, následovanou jednorázovou injekcí opačné léčby při další dávce.

Primárním cílovým parametrem ve studiích RA I, II a III a sekundárním cílovým parametrem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním cílovým parametrem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním cílovým parametrem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární cílový parametr změnu kvality života. Primárním cílovým parametrem RA studií VI a VII byla bolest v místě injekčního vpichu ihned po podání injekce, měřeno za použití škály 0–10 cm VAS.

#### ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi 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 <sup>a**</sup>             |                                                         | Studie RA II <sup>a**</sup> |                                    | Studie RA III <sup>a**</sup>            |                                                          |
|------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                  | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 60 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 63 | Placebo<br>N = 110          | Adalimumab <sup>b</sup><br>N = 113 | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 200 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N = 207 |
| <b>ACR 20</b>    |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| <b>6 měsíců</b>  | 13,3 %                                 | 65,1 %                                                  | 19,1 %                      | 46,0 %                             | 29,5 %                                  | 63,3 %                                                   |
| <b>12 měsíců</b> | –                                      | –                                                       | –                           | –                                  | 24,0 %                                  | 58,9 %                                                   |
| <b>ACR 50</b>    |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| <b>6 měsíců</b>  | 6,7 %                                  | 52,4 %                                                  | 8,2 %                       | 22,1 %                             | 9,5 %                                   | 39,1 %                                                   |
| <b>12 měsíců</b> | –                                      | –                                                       | –                           | –                                  | 9,5 %                                   | 41,5 %                                                   |
| <b>ACR 70</b>    |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| <b>6 měsíců</b>  | 3,3 %                                  | 23,8 %                                                  | 1,8 %                       | 12,4 %                             | 2,5 %                                   | 20,8 %                                                   |
| <b>12 měsíců</b> | –                                      | –                                                       | –                           | –                                  | 4,5 %                                   | 23,2 %                                                   |

<sup>a</sup> Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnů

<sup>b</sup> Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

<sup>c</sup> MTX = methotrexát

<sup>\*\*</sup>p < 0,01, adalimumab versus placebo

– neuplatňuje se

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 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**  
**Odpovědi ACR ve studii RA V**  
**(Procento pacientů)**

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

<sup>a</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>b</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>c</sup> 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 adalimumabu/methotrexátu klinickou remisi ( $\text{DAS28} < 2,6$ ) 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 šterbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 10).

Snížení stupně progresse 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 bylo 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 radiograficky zhodnoceno. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progresse 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 <sup>a</sup> | Adalimumab/MTX<br>40 mg každý druhý<br>týden | Placebo/MTX<br>Adalimumab/MTX<br>(95 % interval<br>spolehlivosti <sup>b</sup> ) | Hodnota p            |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Celkové Sharpovo<br/>skóre</b> | 2,7                      | 0,1                                          | 2,6 (1,4; 3,8)                                                                  | < 0,001 <sup>c</sup> |
| <b>Skóre erozí</b>                | 1,6                      | 0,0                                          | 1,6 (0,9; 2,2)                                                                  | < 0,001              |
| <b>Skóre JSN<sup>d</sup></b>      | 1,0                      | 0,1                                          | 0,9 (0,3; 1,4)                                                                  | 0,002                |

<sup>a</sup> methotrexát

<sup>b</sup> 95 % intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem

<sup>c</sup> na základě analýzy pořadí

<sup>d</sup> zúžení kloubní šterbiny

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<br>N = 257<br>(95 %<br>interval<br>spolehlivosti) | Adalimumab<br>N = 274<br>(95 %<br>interval<br>spolehlivosti) | Adalimumab/<br>MTX<br>N = 268<br>(95 %<br>interval<br>spolehlivosti) | Hodnota p <sup>a</sup> | Hodnota p <sup>b</sup> | Hodnota p <sup>c</sup> |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Celkové<br/>Sharpovo<br/>skóre</b> | 5,7 (4,2–7,3)                                         | 3,0 (1,7–4,3)                                                | 1,3 (0,5–2,1)                                                        | < 0,001                | 0,0020                 | < 0,001                |
| <b>Skóre eroze</b>                    | 3,7 (2,7–4,7)                                         | 1,7 (1,0–2,4)                                                | 0,8 (0,4–1,2)                                                        | < 0,001                | 0,0082                 | < 0,001                |
| <b>JSN skóre</b>                      | 2,0 (1,2–2,8)                                         | 1,3 (0,5–2,1)                                                | 0,5 (0–1,0)                                                          | < 0,001                | 0,0037                 | 0,151                  |

<sup>a</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>b</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>c</sup> 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 progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu  $\leq 0,5$ ) významně vyšší při kombinované terapii adalimumabem/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 progresu 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 Questionnaire – 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. U 250 subjektů, kteří dokončili otevřenou prodlouženou fázi studie, se zlepšení fyzické funkce udrželo po 10 let léčby.

### Bolest v místě injekčního vpichu

U sdružených zkřížených RA studií VI a VII byl pozorován statisticky významný rozdíl bolesti v místě injekčního vpichu ihned po podání mezi adalimumabem 40 mg/0,8 ml a adalimumabem 40 mg/0,4 ml (střední VAS 3,7 cm vs. 1,2 cm, na stupnici 0–10 cm,  $p < 0,001$ ). Toto představovalo 84% medián snížení bolesti v místě injekčního vpichu.

### Axiální spondylartritida

#### Ankylozující spondylitida (AS)

Adalimumab 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojité 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 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 dvojité 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<br>N = 107 | Adalimumab<br>N = 208 |
|------------------------|--------------------|-----------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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

<sup>a</sup> Stanovení stupně ankylozující spondylitidy (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti léčení 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, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii AS u 82 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou.

#### Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Bezpečnost a účinnost přípravku adalimumab byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité 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 přípravkem adalimumab.

#### Studie nr-axSpA I

Ve studii nr-axSpA I byl adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden hodnocen u 185 pacientů ve 12 týdnů trvající randomizované, dvojité 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 placebo), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi nebo netolerovali  $\geq 1$  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 dvojité zaslepené 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 s nr-axSpA I**

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

<sup>a</sup> Assessments of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> střední hodnota v porovnání s výchozí hodnotou

<sup>e</sup> N = 91 placebo a N = 87 adalimumab

<sup>f</sup> vysoká citlivost C-reaktivního proteinu (mg/l)

<sup>g</sup> N = 73 placebo a N = 70 adalimumab

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> N = 84 placebo a adalimumab

<sup>j</sup> 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

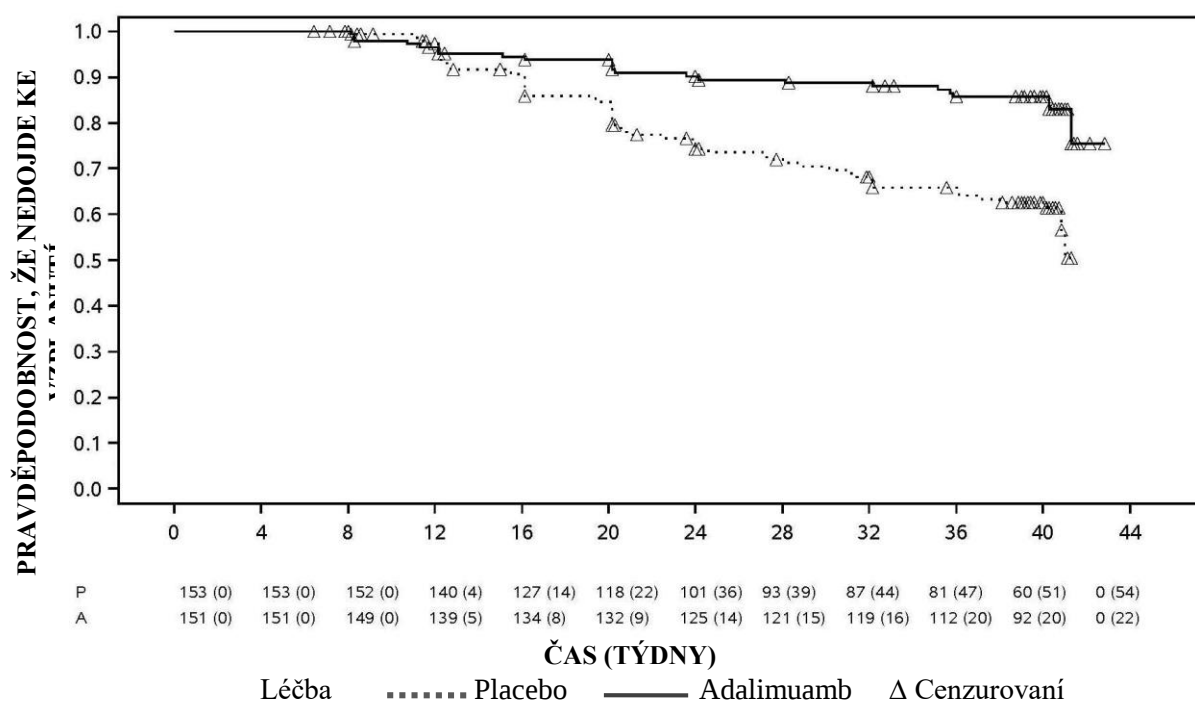
Otázka kvality života a tělesných funkcí v závislosti na zdraví byla hodnocena prostřednictvím dotazníků HAQ-S a SF-36. Adalimumab prokázal statisticky signifikantně vyšší zlepšení v celkovém skóre HAQ-S a ve skóre tělesných funkcí (Physical Component Score, PCS) dotazníku SF-36 při porovnání výchozího 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

Celkem 673 pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrná výchozí aktivita onemocnění [BASDAI] byla 7,0) s nedostatečnou odpovědí na  $\geq 2$  NSAID nebo intolerancí či kontraindikací NSAID bylo zařazeno do otevřené fáze studie nr-axSpA II, během které dostávali přípravek 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 dosáhli 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 přípravkem adalimumab 40 mg každý druhý týden ( $N = 152$ ), nebo na placebo ( $N = 153$ ) po dobu dalších 40 týdnů ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované fázi (celková doba trvání studie 68 týdnů). Pacienti, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojité zaslepené fáze, mohli dostávat záchrannou léčbu přípravkem adalimumab 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  $ASDAS \geq 2,1$  při dvou po sobě jdoucích návštěvách s odstupem čtyř týdnů. U většího podílu pacientů na léčbě přípravkem adalimumab nedošlo ke vzplanutí onemocnění během dvojité zaslepené fáze při porovnání s pacienty na placebo (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 = přípravek ADALIMUMAB (počet s rizikem (vzplanutí)).

Z 68 pacientů ve skupině přiřazené do vysazení léčby, u kterých došlo ke vzplanutí, dokončilo 12 týdnů záchranné léčby přípravkem adalimumab 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 adalimumab, statisticky větší zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA v porovnání s pacienty, kteří byli přiřazeni do vysazení léčby během dvojité zaslepené fáze studie (tabulka 14).

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

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

<sup>a</sup> Assessments of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS

<sup>b</sup> Výchozí stav je definován jako otevřený výchozí stav, kdy mají pacienti aktivní onemocnění.

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> Částečné vzplanutí je definováno jako ASDAS  $\geq 1,3$ , 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 přípravkem adalimumab a placebem.

#### *Psoriatická artritida*

Adalimumab 40 mg podávaná každý druhý týden byla studována 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 adalimumabu.

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

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

\*\*\*  $p < 0,001$  pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

\*  $p < 0,05$  pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

– 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 progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno jako změna oproti výchozímu mTSS (průměr  $\pm$  SD)  $0,8 \pm 2,5$  ve skupině léčené placebem (v týdnu 24) v porovnání s  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $< 0.001$ ) ve skupině léčené adalimumabem (v týdnu 48).

Ze subjektů bez radiografické progresy 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 ( $\geq 10$  % BSA a Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 12$  nebo  $\geq 10$ ), 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 ruce 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  $\geq 75$  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 placebo 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 16 týdenní léčbě. Pacientům, kteří užívali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI  $\geq 50$  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**

|                                       | <b>Placebo</b><br><b>N = 398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg každý druhý</b><br><b>týden</b><br><b>N = 814</b><br><b>n (%)</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75<sup>a</sup></b>          | 26 (6,5)                                         | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                               |
| <b>PASI 100</b>                       | 3 (0,8)                                          | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                               |
| <b>PGA:</b><br><b>čistý/minimální</b> | 17 (4,3)                                         | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                               |

<sup>a</sup> Procento pacientů, kteří dosáhli PASI 75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

<sup>b</sup>  $p < 0.001$ , Adalimumab vs. placebo

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

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

<sup>a</sup>  $p < 0.001$  Adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup>  $p < 0.001$  Adalimumab vs. methotrexát

<sup>c</sup>  $p < 0.01$  Adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup>  $p < 0.05$  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 navýšování dávky, považování 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 znovu nasazení 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) „čistý“ nebo „téměř čistý“ 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 *versus* placebo 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  $\geq$  10 % (60 % pacientů) a BSA < 10 % a  $\geq$  5 % (40 % pacientů)).

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

| Primární cílový parametr                               | Týden 16           |                                                     | Týden 26           |                                                     | Týden 52                                                        |
|--------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                        | Placebo<br>N = 108 | Adalimumab<br>40 mg každý<br>druhý týden<br>N = 109 | Placebo<br>N = 108 | Adalimumab<br>40 mg každý<br>druhý týden<br>N = 109 | Odslepená<br>Adalimumab<br>40 mg každý<br>druhý týden<br>N = 80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                   | 2,9                | 26,0 <sup>a</sup>                                   | 3,4                | 46,6 <sup>a</sup>                                   | 65,0                                                            |
| PGA-F čistý/minimální a $\geq$ 2 stupňové zlepšení (%) | 2,9                | 29,7 <sup>a</sup>                                   | 6,9                | 48,9 <sup>a</sup>                                   | 61,3                                                            |
| Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)          | -7,8               | -44,2 <sup>a</sup>                                  | -11,5              | -56,2 <sup>a</sup>                                  | -72,2                                                           |

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab oproti 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, dvojité 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 placebo, 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 placebo, 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 u všech populací s adalimumabem 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<br>40 mg jednou týdně | Placebo                | Adalimumab<br>40 mg jednou týdně |
| <b>Klinická odpověď podle Hidradenitis Suppurativa clinical response (HiSCR)<sup>a</sup></b> | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %) *         | N = 163<br>45 (27,6 %) | N = 163<br>96 (58,9 %) ***       |
| <b>≥ 30 % snížení bolesti kůže<sup>b</sup></b>                                               | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)           | N = 111<br>23 (20,7 %) | N = 105<br>48 (45,7 %) ***       |

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

<sup>a</sup> U všech randomizovaných pacientů.

<sup>b</sup> U pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS  $\geq 3$ , 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 placebo 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 léčbou, 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<sup>a</sup>, kteří dosáhli HiSCR<sup>b</sup> v týdnech 24 a 36 po opětovném přerazení léčby adalimumabem týdně v týdnu 12**

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

<sup>a</sup> Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.

<sup>b</sup> U pacientů vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započtení 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 %. Dlouhodobější léčba adalimumabem 40 mg týdně po 96 týdnů neodhalila 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 vrátili na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %).

### *Crohnova choroba*

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI)  $\geq 220$  a  $\leq 450$ ) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosalicylátů, 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 užívalí placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumabu 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 v 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  $\geq$  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)**

|                                      | <b>Studie CD I: pacienti dosud neléčení<br/>infliximabem</b> |                                           |                                            | <b>Studie CD: pacienti dříve<br/>léčení infliximabem</b> |                                             |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                      | <b>Placebo<br/>N = 74</b>                                    | <b>Adalimumab<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>N = 76</b> | <b>Placebo<br/>N = 166</b>                               | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>N = 159</b> |
| <b>Týden 4</b>                       |                                                              |                                           |                                            |                                                          |                                             |
| <b>Klinická remise</b>               | 12 %                                                         | 24 %                                      | 36 %*                                      | 7 %                                                      | 21 %*                                       |
| <b>Klinická odpověď<br/>(CR-100)</b> | 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)**

|                                                                          | <b>Placebo</b> | <b>Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden</b> | <b>Adalimumab v dávce 40 mg týdně</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Týden 26</b>                                                          | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                                    | <b>N = 157</b>                        |
| Klinická remise                                                          | 17 %           | 40 %*                                             | 47 %*                                 |
| Klinická odpověď (CR-100)                                                | 27 %           | 52 %*                                             | 52 %*                                 |
| Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu $\geq 90$ dn <sup>a</sup> | 3 % (2 z 66)   | 19 % (11 z 58) **                                 | 15 % (11 ze 74) **                    |
| <b>Týden 56</b>                                                          | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                                    | <b>N = 157</b>                        |
| Klinická remise                                                          | 12 %           | 36 %*                                             | 41 %*                                 |
| Klinická odpověď (CR-100)                                                | 17 %           | 41 %*                                             | 48 %*                                 |
| Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu $\geq 90$ dn <sup>a</sup> | 5 % (3 z 66)   | 29 % (17 z 58) *                                  | 20 % (15 ze 74) **                    |

\*  $p < 0,001$  párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

\*\*  $p < 0,02$  párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

<sup>a</sup> 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).

Celkem 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 dvojité 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  $\leq 2$  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<br>každý druhý týden |
|---------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
| <b>Týden 52</b>                                   | <b>N = 246</b>   | <b>N = 248</b>                        |
| Klinická odpověď                                  | 18 %             | 30 %*                                 |
| Klinická remise                                   | 9 %              | 17 %*                                 |
| Slizniční hojení                                  | 15 %             | 25 %*                                 |
| Remise bez steroidů po $\geq 90$ dnů <sup>a</sup> | 6 %<br>(N = 140) | 13 %*<br>(N = 150)                    |
| <b>Týden 8 a 52</b>                               |                  |                                       |
| Udržení odpovědi                                  | 12 %             | 24 %**                                |
| Udržení remise                                    | 4 %              | 8 %*                                  |
| Udržení slizničního hojení                        | 11 %             | 19 %*                                 |

Klinická remise je definována jako Mayo skóre  $\leq 2$  bez podskóre  $> 1$ ;

Klinická odpověď je snížení oproti výchozímu stavu v Mayo skóre  $\geq 3$  body a  $\geq 30$  % plus snížení subskóre rektálního krvácení [RBS]  $\geq 1$  nebo absolutního RBS 0 nebo 1;

\* $p < 0,05$  párované porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo.

\*\* $p < 0,001$  párované porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo.

<sup>a</sup> 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  $\geq 90$  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 placebo 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 výjimkou pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojitě slepých, 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 jedním týdnem po úvodní dávce. Současně podávané stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva byly povoleny.

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 terapie“. 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 nejlepši korigované zrakové ostrosti (BCVA).

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

### Klinická odpověď

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

**Tabulka 24**  
**Doba do selhání terapie ve studiích UV I a UV II**

| Analýza<br>Léčba                                                      | N   | Selhání<br>N (%) | Střední doba do<br>selhání (měsíce) | HR <sup>a</sup> | CI 95 %<br>pro HR <sup>a</sup> | P<br>hodnota <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------------|
| <b>Doba do selhání terapie v týdnu 6 nebo později ve studii UV I</b>  |     |                  |                                     |                 |                                |                           |
| 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                   |
| <b>Doba do selhání terapie v týdnu 2 nebo později ve studii UV II</b> |     |                  |                                     |                 |                                |                           |
| Primární analýza (ITT)                                                |     |                  |                                     |                 |                                |                           |
| Placebo                                                               | 111 | 61 (55,0)        | 8,3                                 | -               | -                              | -                         |
| Adalimumab                                                            | 115 | 45 (39,1)        | NE <sup>c</sup>                     | 0,57            | 0,39, 0,84                     | 0,004                     |

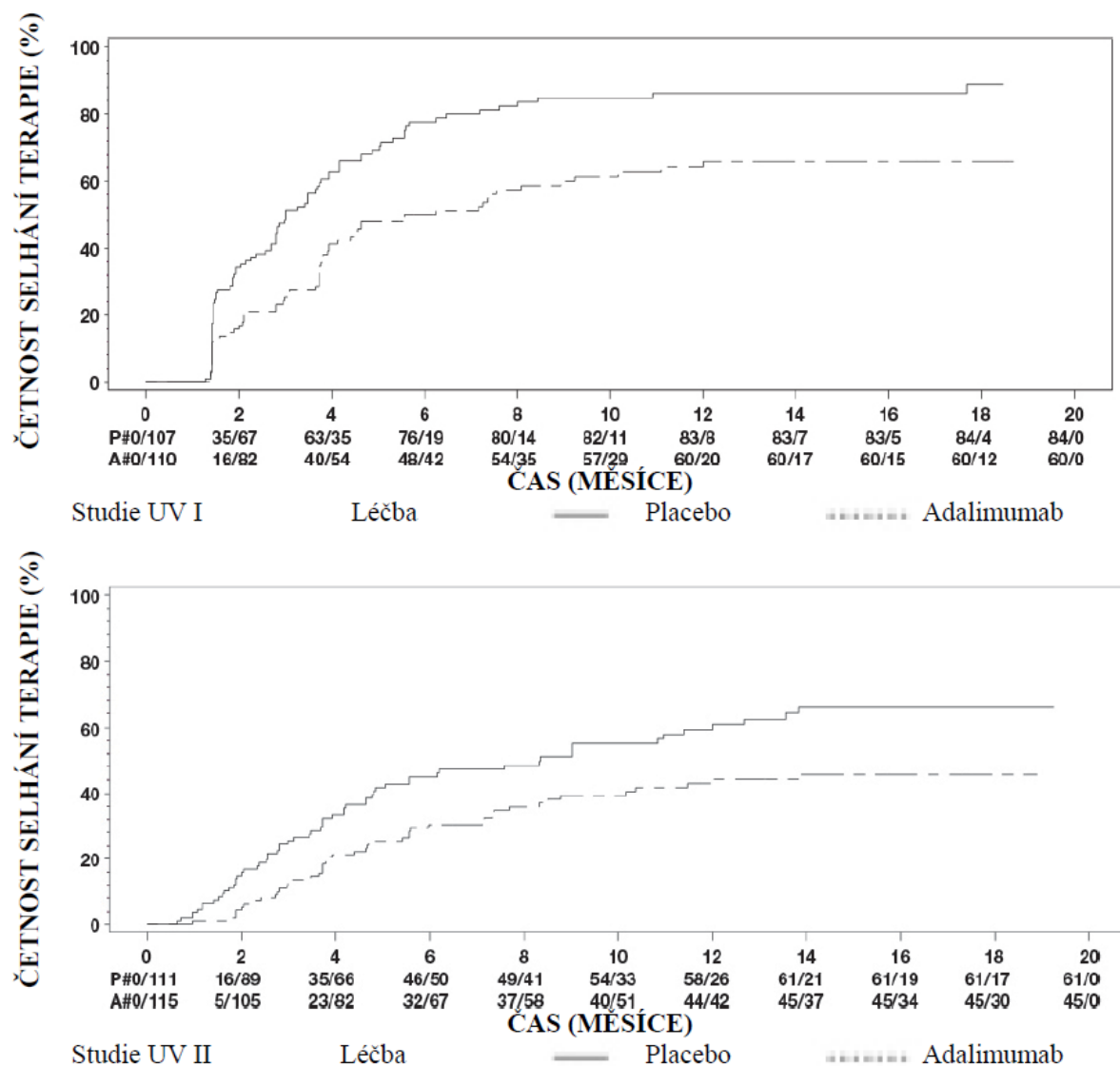
Poznámka: Selhání terapie v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání terapie bylo cenzurováno v době ukončení.

<sup>a</sup> HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik s terapií jako faktorem

<sup>b</sup> 2stranná P hodnota z log rank testu

<sup>c</sup> NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových subjektů

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



Poznámka: P# = placebo (počet příhod/počet rizikových); A# = Adalimumab (počet příhod/ počet rizikových)

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v porovnání s placebem u každé složky selhání terapie. Ve studii UV II byly pozorovány statisticky významné rozdíly jen u zrakové ostrosti, ale ostatní složky hovořily ve prospěch adalimumabu numericky.

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. z důvodu odchylek nebo sekundárních komplikací diabetické retinopatie, v důsledku operace katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů pokračovalo 269 hodnotitelných pacientů (74 %) v otevřené léčbě adalimumabem do 78. týdne. Na základě sledování pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk  $\leq 0,5+$ , VH stupeň  $\leq 0,5+$ ) při současně podávané dávce steroidů  $\leq 7,5$  mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidovém stavu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení  $< 5$  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 z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

## Kvalita života

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

## Imunogenita

Během léčby adalimumabem se mohou vytvořit protilátky 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, kteří trpěli různými typy výskytu JIA (nejčastěji revmatoidní faktor negativní nebo pozitivní polyartritida a rozšířená oligoartritida).

### *pJIA I*

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin pacientů 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 nesteroidních antiflogistik (NSAID) a prednisonu ( $\leq 0,2$  mg /kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m<sup>2</sup> 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 dvojité zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 30$  % v porovnání s výchozím stavem u  $\geq 3$  ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost  $\geq 2$  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 <sup>a</sup> (n/N) | 36,8 % (14/38)          | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 % (13/30)      | 71,4 % (20/28) <sup>c</sup> |
| Medián doby do vzplanutí onemocnění                       | > 32 týdnů              | 20 týdnů                    | > 32 týdnů          | 14 týdnů                    |

<sup>a</sup> Odpovědi Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 byly významně vyšší než ty u pacientů léčených placebem

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> 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 adalimumab 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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 setrvali 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, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako PGA  $\geq$  4 nebo  $>$  20% BSA nebo  $>$  10 % BSA s velmi tenkými lézemi nebo PASI  $\geq$  20 nebo  $\geq$  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 <sup>a</sup><br>N = 37 | Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý<br>týden<br>N = 38 |
|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>PASI 75<sup>b</sup></b>              | 12 (32,4 %)                | 22 (57,9 %)                                         |
| <b>PGA: čistý/minimální<sup>c</sup></b> | 15 (40,5 %)                | 23 (60,5 %)                                         |

<sup>a</sup> MTX = methotrexát

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> 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 dvojité 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, dvojité 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 > 30. 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 patmo 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<br>40/20 mg<br>každý druhý týden<br>N = 93 | Snížená dávka<br>20/10 mg<br>každý druhý týden<br>N = 95 | P hodnota* |
|------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------|
| <b>Týden 26</b>  |                                                             |                                                          |            |
| Klinická remise  | 38,7 %                                                      | 28,4 %                                                   | 0,075      |
| Klinická odpověď | 59,1 %                                                      | 48,4 %                                                   | 0,073      |
| <b>Týden 52</b>  |                                                             |                                                          |            |
| 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**

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

<sup>1</sup> p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

<sup>2</sup> Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď

<sup>3</sup> 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, dvojité 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 dvojité 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 přípravkem Imraldi 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  $\geq 2$  body a  $\geq 30$  % oproti výchozí hodnotě), randomizováno rovnoměrně do dvojité 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  $PMS \leq 2$  a žádné individuální podskóre  $> 1$ ) v týdnu 8 a klinická remise podle FMS (úplné Mayo skóre) (definovaná jako Mayo skóre  $\leq 2$  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 dvojité zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 31.

**Tabulka 31**  
**Klinická remise podle PMS po 8 týdnech**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Adalimumab<sup>a</sup></b><br><b>maximálně 160 mg v týdnu 0 /</b><br><b>placebo v týdnu 1</b><br>N = 30 | <b>Adalimumab<sup>b, c</sup></b><br><b>maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1</b><br>N = 47 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinická remise                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 13/30 (43,3 %)                                                                                             | 28/47 (59,6 %)                                                                        |
| <sup>a</sup> Adalimumab 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<br><sup>b</sup> 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<br><sup>c</sup> 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<br>Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6<br>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  $\geq 3$  body a  $\geq 30$  % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice (definováno jako Mayo podskóre endoskopie  $\leq 1$ ) 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 dvojité 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**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>za dva týdny<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumab<sup>b</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>týdně<br/>N = 31</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Klinická remise u pacientů s<br>odpovědí s PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 9/31 (29,0 %)                                                                        | 14/31 (45,2 %)                                                                |
| Klinická odpověď u pacientů s<br>odpovědí s PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 19/31 (61,3 %)                                                                       | 21/31 (67,7 %)                                                                |
| Zhojení sliznice u pacientů s<br>odpovědí s PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12/31 (38,7 %)                                                                       | 16/31 (51,6 %)                                                                |
| Klinická remise u pacientů s remisí s<br>PMS v týdnu 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9/21 (42,9 %)                                                                        | 10/22 (45,5 %)                                                                |
| Remise bez kortikosteroidů<br>v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s<br>PMS <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4/13 (30,8 %)                                                                        | 5/16 (31,3 %)                                                                 |
| <sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny<br><sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně<br><sup>c</sup> U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy<br>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  $\geq 20$  bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI  $< 10$ ) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 33).

**Tabulka 33**  
**Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Týden 8</b>                                                                                 |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>maximálně 160 mg v týdnu 0/<br/>placebo v týdnu 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup><br/>maximálně 160 mg<br/>v týdnech 0 a 1<br/>N = 47</b> |
| Klinická remise podle PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 10/30 (33,3 %)                                                                                 | 22/47 (46,8 %)                                                                      |
| Klinická odpověď podle PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15/30 (50,0 %)                                                                                 | 32/47 (68,1 %)                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Týden 52</b>                                                                                |                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Adalimumab<sup>d</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>za dva týdny<br/>N = 31</b>           | <b>Adalimumab<sup>e</sup><br/>maximálně 40 mg jednou<br/>týdně<br/>N = 31</b>       |
| Klinická remise podle PUCAI v<br>týdnu 8 u pacientů s odpovědí s<br>PMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14/31 (45,2 %)                                                                                 | 18/31 (58,1 %)                                                                      |
| Klinická odpověď podle PUCAI<br>v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s<br>PMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 18/31 (58,1 %)                                                                                 | 16/31 (51,6 %)                                                                      |
| <sup>a</sup> Adalimumab 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<br><sup>b</sup> 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<br><sup>c</sup> 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<br><sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny<br><sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně<br>Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnu 4 a 6<br>Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry<br>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 (včetně WPAI skóre a IMPACT III). 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, dvojité 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 12 týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo, nebo 20 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost < 30 kg) nebo 40 mg

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 souběžné léčby a přerušení léčby po delší časové období.

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]).

**PRAVDĚPODOBNOST SELHÁNÍ LÉČBY**

ČAS (TÝDNY)

Léčba: --- Placebo, — Adalimumab

Poznámka: P = placebo (počet v riziku); H = Adalimumab (počet v riziku).

| ČAS (TÝDNY) | 0  | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| H           | 60 | 58 | 50 | 45 | 38 | 33 | 29 | 24 | 3  | 0  |
| P           | 30 | 23 | 16 | 8  | 7  | 5  | 4  | 4  | 1  | 0  |

## 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 ( $V_{ss}$ ) 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<sup>2</sup> (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 48) 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<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup> (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 plán 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 dospívajících s vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování 40 mg jednou týdně.

Při použití startovací dávky 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 40 mg 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 ( $\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml u pacientů  $\geq 40$  kg (160/80 mg) a  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml u pacientů  $< 40$  kg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnižší ( $\pm$ SD) koncentrace v týdnu 52  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a  $3,5 \pm 2,2$  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 jednu týdně, byly průměrné ( $\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg, jednou týdně) a  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg, jednou týdně).

U pacientů s ulcerózní kolitidou, jimž byla podána úvodní dávka 160 mg, následovaná dávkou 80 mg 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  $5,01 \pm 3,28$  µg/ml. U pacientů, kteří dostávali 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, byla průměrná ( $\pm$ SD) nejnižší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu v 52. týdnu  $15,7 \pm 5,60$  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  $\geq 40$  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**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Kyselina jantarová  
Dinatrium-sukcinát  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Mannitol  
Polysorbát 20  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

#### **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 přípravku Imraldi mají být uchovávány při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 31 dní. Injekční stříkačka nebo pero musí být chráněna před světlem a znehodnocena, pokud není použita v průběhu těchto 31 dní.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

##### Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,4 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce na jedno použití (injekční stříkačka ze skla typu I), která dále obsahuje jehlu z nerezové oceli, pevný kryt jehly, pryžový píst (chlorobutyl), tyčku pístu, bezpečný štítek těla a prstovou přírubu pro použití pacientem.

Balení po:

- 1 předplněná injekční stříkačka se 2 tampóny napuštěnými alkoholem
- 2 předplněné injekční stříkačky, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem
- 4 předplněné injekční stříkačky, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem
- 6 předplněných injekčních stříkaček, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem

##### Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru

0,4 ml injekčního roztoku v předplněném peru na jedno použití pacientem obsahující předplněnou injekční stříkačku. Injekční stříkačka uvnitř pera je vyrobena ze skla typu I a dále obsahuje jehlu z nerezové oceli, pevný kryt jehly, pryžový píst (chlorobutyl).

Balení po:

- 1 předplněné pero se 2 tampóny napuštěnými alkoholem
- 2 předplněná pera, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem
- 4 předplněná pera, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem
- 6 předplněných per, každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

##### Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/17/1216/010  
EU/1/17/1216/011  
EU/1/17/1216/012  
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/17/1216/014  
EU/1/17/1216/015  
EU/1/17/1216/016  
EU/1/17/1216/017

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. srpna 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 29. dubna 2022

**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. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ  
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A  
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/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. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
Hillerød, 3400  
Dánsko

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo bio-daero,  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,  
Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nizozemsko

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

**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 A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES 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 (MAH) 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 aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- 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**

Před uvedením přípravku Imraldi na trh v jednotlivých členských státech musí držitel rozhodnutí o registraci nechat odsouhlasit obsah a formát edukačního programu, včetně způsobů distribuce a veškerých dalších aspektů programu národním kompetentním orgánem. Edukační program obsahuje připomínkovou kartu pacienta.

**Připomínková karta pacienta** by měla obsahovat následující důležité části:

- závažné infekce
- tuberkulóza
- rakovina
- problémy nervového systému
- očkování

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA (PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA)

#### 1. NÁ ZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
adalimumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: natrium-citrát, monohydrát kyseliny citronové, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sorbitol, polysorbát 20 a voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

2 tampóny napuštěné alkoholem

2 předplněné injekční stříkačky

2 tampóny napuštěné alkoholem

4 předplněné injekční stříkačky

4 tampóny napuštěné alkoholem

6 předplněných injekčních stříkaček

6 tampónů napuštěných alkoholem

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nesnímejte krytku jehly, dokud nebudete připraven(a) injekci podat.

Otevřete.

Pouze pro jednorázové použití.

#### 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.

Injekční stříkačku uchovávejte v krabici, 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**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1216/001 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/17/1216/002 2 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/17/1216/003 4 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/17/1216/004 6 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Imraldi 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Imraldi 40 mg 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**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA (PŘEDPLNĚNÉ PERO)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru  
adalimumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: natrium-citrát, monohydrát kyseliny citronové, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sorbitol, polysorbát 20 a voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero

2 tampóny napuštěné alkoholem

2 předplněná pera

2 tampóny napuštěné alkoholem

4 předplněná pera

4 tampóny napuštěné alkoholem

6 předplněných per

6 tampónů napuštěných alkoholem

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nesnímejte krytku jehly, dokud nebudete připraven(a) injekci podat.

Na předplněném peru není žádné tlačítko.

Otevřete.

Pouze pro jednorázové použití.

#### 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.  
Pero uchovávejte 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**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA )**

EU/1/17/1216/005 1 předplněné pero  
EU/1/17/1216/006 2 předplněná pera  
EU/1/17/1216/007 4 předplněná pera  
EU/1/17/1216/008 6 předplněných per

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Imraldi 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ TOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Imraldi 40 mg 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**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA (INJEKČNÍ LAHVIČKA)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imraldi 40 mg/0,8 ml injekční roztok  
adalimumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,8 ml injekční lahvička obsahuje adalimumabum 40 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: natrium-citrát, monohydrát kyseliny citronové, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sorbitol, polysorbát 20 a voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

##### Injekční roztok

Obsahuje 2 krabičky, každá jen pro jednu injekci

**Obsahuje 2 krabičky a jedna krabička obsahuje:**

1 injekční lahvičku

1 sterilní injekční stříkačku

1 sterilní jehlu

1 sterilní adaptér injekční lahvičky

2 tampóny napuštěné alkoholem

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Otevřete.

Pouze pro jednorázové použití.

Pro pediatrické použití.

#### 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.

Injekční lahvičku uchovávejte 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**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA )**

EU/1/17/1216/009

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Imraldi 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNITŘNÍ KRABÍČKA (INJEKČNÍ LAHVIČKA)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imraldi 40 mg/0,8 ml injekční roztok  
adalimumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna 0,8 ml injekční lahvička obsahuje adalimumabum 40 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: natrium-citrát, monohydrát kyseliny citronové, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sorbitol, polysorbát 20 a voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ****Injekční roztok**

1 injekční lahvička  
1 sterilní injekční stříkačka  
1 sterilní jehla  
1 sterilní adaptér injekční lahvičky  
2 tampóny napuštěné alkoholem

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Otevřete.

Pouze pro jednorázové použití.

Pro pediatrické použití.

**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.

Injekční lahvičku uchovávejte 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**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA )**

EU/1/17/1216/009

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝ DEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Imraldi 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Imraldi 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

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA (PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
adalimumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,4 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, kyselina jantarová, dinatrium-sukcinát, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, mannitol, polysorbát 20 a voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

##### Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka  
2 tampóny napuštěné alkoholem

2 předplněné injekční stříkačky  
2 tampóny napuštěné alkoholem

4 předplněné injekční stříkačky  
4 tampóny napuštěné alkoholem

6 předplněných injekčních stříkaček  
6 tampónů napuštěných alkoholem

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nesnímejte krytku jehly, dokud nebudete připraven(a) injekci podat.

Otevřete.

Pouze pro jednorázové použití.

#### 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.

Injekční stříkačku uchovávejte v krabici, 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**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1216/010 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/17/1216/011 2 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/17/1216/012 4 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/17/1216/013 6 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Imraldi 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Imraldi 40 mg injekce  
adalimumabum  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

40 mg/0,4 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA (PŘEDPLNĚNÉ PERO)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru  
adalimumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno 0,4 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, kyselina jantarová, dinatrium-sukcinát, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, mannitol, polysorbát 20 a voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero

2 tampóny napuštěné alkoholem

2 předplněná pera

2 tampóny napuštěné alkoholem

4 předplněná pera

4 tampóny napuštěné alkoholem

6 předplněných per

6 tampónů napuštěných alkoholem

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nesnímejte krytku jehly, dokud nebudete připraven(a) injekci podat.

Na předplněném peru není žádné tlačítko.

Otevřete.

Pouze pro jednorázové použití.

#### 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.  
Pero uchovávejte 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**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA )**

EU/1/17/1216/014 1 předplněné pero  
EU/1/17/1216/015 2 předplněná pera  
EU/1/17/1216/016 4 předplněná pera  
EU/1/17/1216/017 6 předplněných per

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Imraldi 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC

SN

NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Imraldi 40 mg injekce  
adalimumabum  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

40 mg/0,4 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Imraldi 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 také obdrží připomínkovou kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Imraldi a během léčby tímto lékem. Mějte tuto připomínkovou kartu pacienta vždy při sobě během své léčby a po dobu 4 měsíců od poslední injekce přípravku Imraldi podané Vám (nebo Vašemu dítěti).
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se 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 Imraldi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Imraldi používat
3. Jak se přípravek Imraldi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Imraldi uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

#### **1. Co je přípravek Imraldi a k čemu se používá**

Přípravek Imraldi obsahuje léčivou látku adalimumab, lék, který ovlivňuje imunitní (obránný) systém těla.

Přípravek Imraldi je určen k léčbě

- revmatoidní artritidy,
- polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy
- entezopatické artritidy,
- ankylozující spondylitidy,
- axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy,
- psoriatické artritidy,
- psoriázy,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnovy choroby,
- ulcerózní kolitidy a
- neinfekční uveitidy.

Léčivá látka v přípravku Imraldi, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl.

Cílem adalimumabu je bílkovina nazývaná tumor nekrotizující faktor (TNF $\alpha$ ), která je přítomna ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění uvedených výše. Přípravek Imraldi navázáním se na TNF $\alpha$  snižuje zánětlivý proces při těchto onemocněních.

#### **Revmatoidní artritida**

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tyto léky nepřinášejí uspokojivou odpověď, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Imraldi.

Přípravek Imraldi je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Imraldi zpomaluje poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Imraldi se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař dojde k názoru, že je pro Váš methotrexát nevhodný, může se přípravek Imraldi podávat samostatně.

#### Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se poprvé objeví v dětství.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku pacienti mohou užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak pacienti dostanou k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy přípravek Imraldi.

#### 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 Imraldi se používá k léčbě ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak pacienti dostanou k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy přípravek Imraldi.

#### Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Imraldi se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Imraldi může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšení fyzických funkcí.

#### 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 ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémy s imunitním systémem organismu, které vedou ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Imraldi se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší, u kterých lokální léčba a fototerapie 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 např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Imraldi 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 nepřinesou uspokojivou odpověď, bude Vám podáván přípravek Imraldi.

#### Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Imraldi 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 tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Imraldi.

#### Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud u Vás tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Imraldi.

#### Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Imraldi tento zánět snižuje.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Imraldi používat**

### **Nepoužívejte přípravek Imraldi**

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
- 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 Imraldi se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Alergická reakce

- Jestliže máte **alergické reakce** s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Imraldi a kontaktujte ihned svého lékaře.

### Infekce

- Jestliže máte nějakou **infekci**, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Imraldi na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Imraldi můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi parazity nebo bakteriemi, jiné oportunní infekce (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem) a sepse (otrava krve). Ve vzácných případech tyto infekce mohou být život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Imraldi.

### Tuberkulóza

- Protože u pacientů léčených přípravkem Imraldi byly hlášeny případy **tuberkulózy**, před zahájením léčby přípravkem Imraldi Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší připomínkové karty 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 hmotnosti, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

### Cestovní/opakovaně se vyskytující infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se endemicky 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.

### Virus hepatitidy 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. Přípravek Imraldi 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 jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Imraldi náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Imraldi. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás

vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

#### Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena **operace nebo stomatologický výkon**, sdělte, prosím, svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Imraldi. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Imraldi.

#### Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte **demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje izolační vrstvu okolo nervů)**, nebo jestliže se u Vás demyelinizační onemocnění, jako např. roztroušená skleróza, objeví, lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Imraldi. Pokud dostanete některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

#### Očkovací látka

- Během léčby přípravkem Imraldi nesmíte dostat určité **očkovací látky**, které obsahují oslabené, ale živé formy bakterií či virů způsobujících onemocnění. Prosíme, domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti dostali všechna naplánovaná očkování podle jejich věku před zahájením léčby přípravkem Imraldi. Pokud používáte přípravek Imraldi během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Imraldi v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

#### Srdeční selhání

- Pokud se u Vás vyskytuje mírné **srdeční selhávání** a jste léčen(a) přípravkem Imraldi, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda máte používat přípravek Imraldi.

#### Horečka, modřiny, 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 máte **modřiny** nebo snadno **krvácíte**, případně jste velmi **bledí**, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

#### Nádorové onemocnění

- U dětských i dospělých pacientů léčených přípravkem Imraldi nebo jinými blokátory TNF $\alpha$  byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů **rakoviny**. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku **lymfomu** (rakovina postihující mízní systém) a leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Imraldi, riziko onemocnění lymfomem, leukemií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících přípravek Imraldi pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin současně s přípravkem Imraldi.

- U pacientů léčených přípravkem Imraldi byly navíc pozorovány případy **rakoviny kůže nemelanomového typu**. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové plochy poškozené kůže nebo pokud stávající známky nebo plochy poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF $\alpha$  blokátorem, byly hlášeny i případy **jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy**. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF $\alpha$  vhodná.

#### Onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses

- Vzácně může vést léčba přípravkem Imraldi k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

#### **Děti a dospívající**

- Přípravek Imraldi nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Nepoužívejte 40 mg předplněnou injekční stříkačku, pokud se doporučují jiné dávky než 40 mg.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Imraldi**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Imraldi lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Imraldi nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinru nebo abatacept. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

#### **Těhotenství a kojení**

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Imraldi.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Přípravek Imraldi má 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 Imraldi lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Imraldi 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 Imraldi. Více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Imraldi může mít mírný vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Imraldi se může objevit pocit točení hlavy (závrat) a poruchy vidění.

#### **Přípravek Imraldi obsahuje sodík a sorbitol**

### *Sorbitol*

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce. Pokud vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním, než začnete tento léčivý přípravek používat.

### *Sodík*

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

## **3. Jak se přípravek Imraldi používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Předplněná injekční stříkačka a předplněné pero přípravku Imraldi jsou k dispozici pouze jako dávka 40 mg. Proto není možné podávat předplněnou stříkačku a předplněné pero přípravku Imraldi pediatrickým pacientům, kteří vyžadují menší než plnou dávku 40 mg. Pokud se vyžaduje alternativní dávka, je zapotřebí použít jiné preparáty nabízející takovou možnost.

Přípravek Imraldi se podává injekčně pod kůži (subkutánně). Obvyklá dávka přípravku pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Imraldi pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Imraldi samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Imraldi nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

### Děti, dospívající a dospělí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

*Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti od 2 let, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 40 mg jednou za dva týdny.

### Děti, dospívající a dospělí s entezopatickou artritidou

*Děti od 6 let a dospívající s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti od 6 let, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 40 mg jednou za dva týdny.

### Dospělí pacienti s psoriázou

Obvyklý režim dávkování přípravku u dospělých s psoriázou je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden počínaje

prvním týdnem po dávce úvodní. V léčbě přípravkem Imraldi musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Děti nebo dospívající s ložiskovou psoriázou

*Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg*

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

#### Dospělí pacienti s hidradenitis suppurativa

Obvyklý režim dávkování u hidradenitis suppurativa je podání úvodní dávky 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následované dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce ve stejném dni) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař. Je doporučeno, abyste denně prováděl(a) na postižených místech antiseptické ošetření.

#### Dospívající s hidradenitis suppurativa od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jednou denně) následované dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později. Pokud Vaše odpověď na léčbu přípravkem Imraldi 40 mg jednou za dva týdny není dostatečná, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

#### Dospělí pacienti s Crohnovou chorobou

Obvyklý režim dávkování u Crohnovy choroby je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg každý druhý týden, a to počínajíc o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího účinku odpovědi na léčbu, může Vám Váš lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), po níž následuje o dva týdny později dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a dále pak 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nevyvolá dostatečnou odpověď, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

*Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg*

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař zvýšit frekvenci dávkování léku až na 20 mg jednou týdně.

*Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší:*

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40 mg injekce v 1 dni nebo jako dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. V závislosti na tom, jak budete na léčbu odpovídat, může lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Dospělí pacienti s ulcerózní kolitidou

Obvyklá počáteční dávka přípravku Imraldi u dospělých s ulcerózní kolitidou je 160 mg (dávka může být podána jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), o dva týdny později následuje dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a následně 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nevyvolá dostatečnou odpověď, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

##### *Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 80 mg podaných jako úvodní dávka (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaných dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

##### *Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 160 mg podaných jako úvodní dávka (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaných 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

#### Dospělí pacienti s neinfekční uveitidou

Obvyklá dávka přípravku Imraldi u dospělých s neinfekční uveitidou je 80 mg (jako dvě injekce v jednom dni) v úvodní dávce, následovaných dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po podání úvodní dávky. Injekční aplikace přípravku Imraldi musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.

U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Imraldi může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Imraldi se může podávat i samostatně.

#### Děti a dospívající s chronickou neinfekční uveitidou ve věku od 2 let

##### *Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností do 30 kg*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

*Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Imraldi se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Návod k použití je uveden v bodě 7.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Imraldi, než jste měl(a)**

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Imraldi častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Imraldi**

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 Imraldi**

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Imraldi přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po zastavení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, 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 i do 4 měsíců nebo i déle po poslední dávce přípravku Imraldi.

**Neprodleně vyhledejte lékařské ošetření, pokud se u Vás vyskytnou tyto příhody:**

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce;
- 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 se u Vás vyskytnou následující příhody:**

- známky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení;
- pocit slabosti nebo únavy;
- kašel;
- brnění;
- snížená citlivost;
- dvojité vidění;
- slabost horních nebo dolních končetin;
- otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány 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 nasytnutí, 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 gastroenteritidy);
- 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;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (pocit, že se s Vámi točí místnost);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- krevní podlitiny (tuhý otok se sraženou krví);
- 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;
- bolesti na hrudi;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí otok dotčené tkáně);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

**Méně časté** (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob):

- oportunní 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 mízního systému (lymfom) a melanom (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění nazývané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční 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;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (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 oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolesti hlavy a vyrážku);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses);
- 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;
- zvýšení 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 laktát dehydrogenázy 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 destiček v krvi.

### **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 Imraldi uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Imraldi 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 uchovávat jednotlivé předplněné injekční stříkačky přípravku Imraldi při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 28 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmut z lednice a ponechán při pokojové teplotě, stříkačka musí být použita do 28 dní nebo zlikvidována, a to i v situaci, kdy je vrácena zpět do lednice.

Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

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 Imraldi obsahuje**

- Léčivou látkou je adalimumabum.
- Pomocnými látkami jsou natrium-citrát, monohydrát kyseliny citronové, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sorbitol, polysorbát 20 a voda pro injekci.

### **Jak přípravek Imraldi vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako 0,8 ml čirého až opalizujícího a bezbarvého až světle hnědého roztoku.

Přípravek Imraldi se dodává v baleních obsahujících 1, 2, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček (sklo typu I), jehlu z nerezové oceli, pevný kryt jehly, pryžový píst, tyčku pístu, bezpečný štítek těla prstovou přírubu pro použití pacientem a 2, 2, 4 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem, které jsou přiloženy k příslušným balením.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nizozemsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 78 79 37 53

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda

Tel: + 351 308 800 792

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Icepharma hf.

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**România**

Ewopharma Romania SRL

Tel: + 40 212 601 407

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

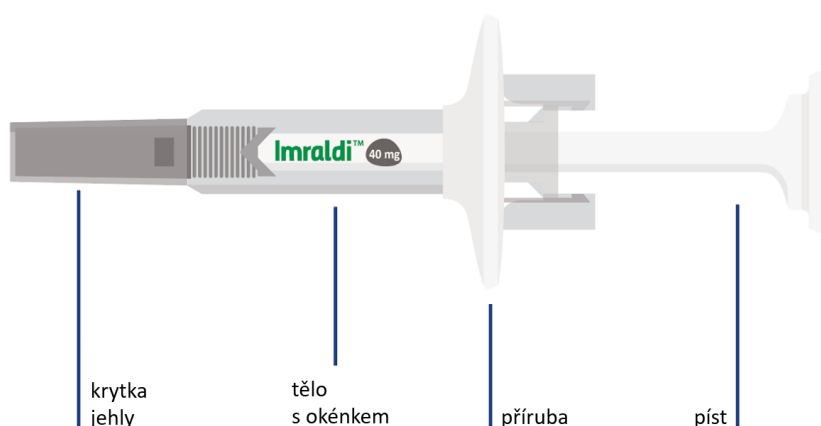
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Návod k použití

Pečlivě dodržujte tento návod k použití a brzy si vytvoříte zavedený postup pro podávání injekce s plnou jistotou.

- Před podáním injekce požádejte svého lékaře nebo zdravotní sestru, aby Vám ukázali, jak se používá předplněná injekční stříkačka. Lékař nebo zdravotní sestra si musí být jisti, že dokážete injekční stříkačku správně používat.

### Vaše jednodávková předplněná injekční stříkačka



Poté, co zatlačíte píst zcela dolů, se jehla zasune, aby nedošlo k poranění hrotem jehly.

### Péče o předplněnou injekční stříkačku

#### Uchovávání injekční stříkačky

- Injekční stříkačku uchovávejte v chladničce, ale chraňte ji před mrazem.
- Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce a chraňte před světlem.
- Uchovávejte injekční stříkačku mimo dohled a dosah dětí.

#### Likvidace injekční stříkačky

- Každou injekční stříkačku použijte pouze jednou. Injekční stříkačku nikdy nepoužívejte opakovaně.
- Použitou injekční stříkačku odhod'te do speciální nádoby podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

#### Upozornění

- Pokud Vám injekční stříkačka upadne s NASAZENOU krytkou, další použití injekční stříkačky je v pořádku.  
Pokud Vám injekční stříkačka upadne se SEJMUTOU krytkou, nepoužívejte ji. Jehla se mohla znečistit nebo poškodit.
- Poškozenou injekční stříkačku nepoužívejte.

## Péče o místo vpichu injekce

- Pro injekci vyberte ztukovatělou oblast  
Ztukovatělé oblasti, například břicho, jsou obecně nejlepšími místy pro vpich injekce. Ztukovatělé oblasti se snadněji sevrou prsty a jsou dobré pro správné zavedení jehly.
- Pokaždé použijte jiné místo vpichu  
Při výběru místa vpichu vyberte plochu, která nebyla nedávno použita, abyste se vyhnuli bolesti a modřinám.
- Pomalu stlačte píst  
Někdy mohou být rychlé injekce bolestivé. Pokud budete stlačovat píst injekční stříkačky pomalu, může to zvýšit pohodlí při podávání injekce.

## Jak podat injekci předplněnou injekční stříkačkou

### 1. Připravte si potřebné pomůcky



Položte předplněnou injekční stříkačku a tampóny napuštěné alkoholem na čistý, suchý povrch.

- Nezapomeňte si omýt ruce!
- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

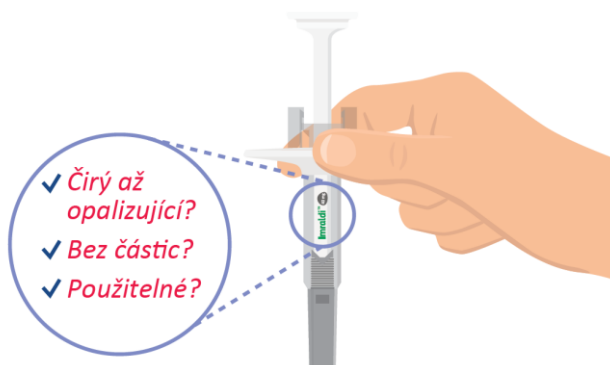
### 2. Počkejte 15–30 minut



Počkejte 15–30 minut než předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty, což pomůže snížit bolest při injekci.

- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

### 3. Zkontrolujte léčivý přípravek a dobu použitelnosti

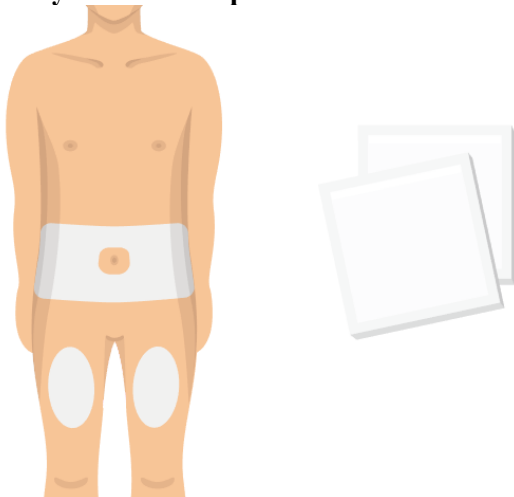


Vždy dbejte na to, aby léčivý přípravek byl čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý, neobsahoval částice a neměl prošlou dobu použitelnosti. Pokud léčivý přípravek nebude čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý, bude obsahovat částice nebo mít prošlou dobu použitelnosti, nepoužívejte ho.

Můžete v něm spatřit 1 nebo více bublin a to je v pořádku. Není žádný důvod k jejímu odstranění.

- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

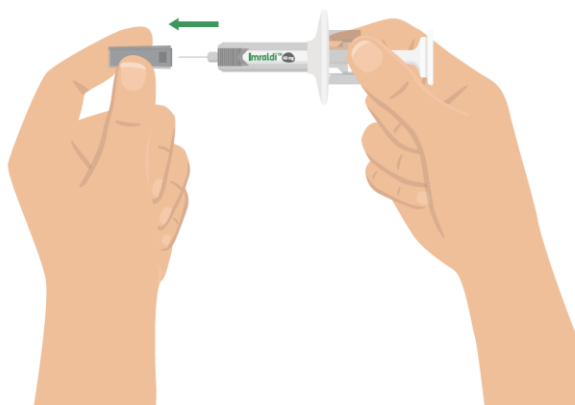
#### 4. Vyberte místo vpichu a očistěte kůži



Vyberte místo vpichu na svém těle. Nejlepší je břicho (s výjimkou plochy okolo pupku) nebo stehna. Očistěte místo vpichu tampónem napuštěným alkoholem. Před podáním injekce se tohoto místa nedotýkejte.

- Vyhýbejte se kůži, která je bolestivá, má modřiny, jizvy, loupe se nebo má červené skvrny.

#### 5. Stáhněte krytku jehly

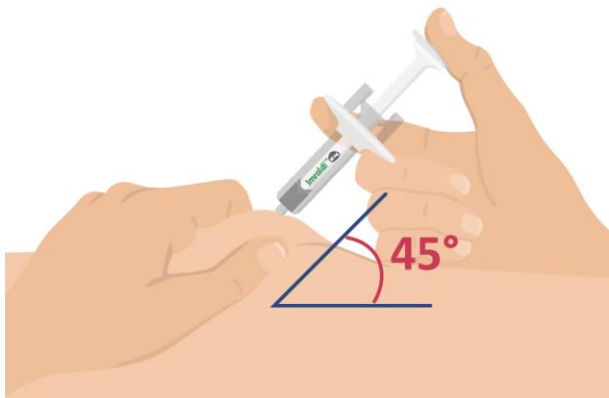


Opatrně stáhněte krytku jehly.

Je normální, když uvidíte, jak několik kapek tekutiny vyjde z jehly.

Pokud sejmete krytku jehly předtím, než budete připraveni k injekci, **nedávejte krytku jehly zpět**. Tím byste mohli jehlu ohnout či poškodit. Mohli byste se omylem bodnout nebo vyplýtvat léčivý přípravek.

#### 6. Sevřete kůži prsty a zasuňte jehlu



Jemně sevřete kůži a zasuňte jehlu po celé délce v úhlu přibližně 45 stupňů.

#### 7. Zatlačte píst po celé délce

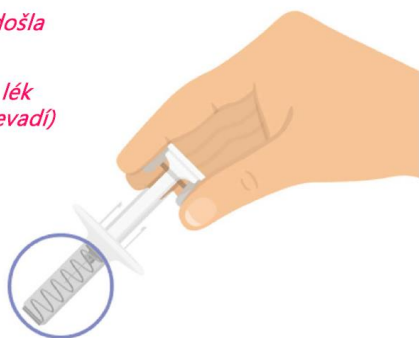


Držte injekční stříkačku pevně a zatlačte píst zcela dolů. Pak zdvihněte palec a nechte jehlu zasunout zpět do těla injekční stříkačky.

#### 8. Odstraňte injekční stříkačku a zlikvidujte ji

**Dávku jste obdrželi, pokud...**

- ✓ *Je jehla zatažená*
- ✓ *Tyčinka pístu došla zcela dolů*
- ✓ *Neunikl žádný lék (malá kapka nevadí)*



Vytáhněte injekční stříkačku z kůže.

Po injekci přípravku Imraldi si ověřte, že se jehla zasunula zpět a použitou injekční stříkačku neprodleně odhodte do speciální nádoby podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

- Nejste si jistí, zda jste dostali svoji dávku? Obráťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Imraldi 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 také obdrží připomínkovou kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Imraldi a během léčby tímto lékem. Mějte tuto připomínkovou kartu pacienta vždy při sobě během své léčby a po dobu 4 měsíců od poslední injekce přípravku Imraldi podané Vám (nebo Vašemu dítěti).
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se 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 Imraldi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Imraldi používat
3. Jak se přípravek Imraldi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Imraldi uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

#### **1. Co je přípravek Imraldi a k čemu se používá**

Přípravek Imraldi obsahuje léčivou látku adalimumab, lék, který ovlivňuje imunitní (obraný) systém těla.

Přípravek Imraldi je určen k léčbě

- revmatoidní artritidy,
- polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy
- entezopatické artritidy,
- ankylozující spondylitidy,
- axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy,
- psoriatické artritidy,
- psoriázy,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnovy choroby,
- ulcerózní kolitidy a
- neinfekční uveitidy.

Léčivá látka v přípravku Imraldi, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl.

Cílem adalimumabu je bílkovina nazývaná tumor nekrotizující faktor (TNF $\alpha$ ), která je přítomna ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění uvedených výše. Přípravek Imraldi navázáním se na TNF $\alpha$  snižuje zánětlivý proces při těchto onemocněních.

## Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tyto léky nepřinášejí uspokojivou odpověď, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Imraldi.

Přípravek Imraldi je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Imraldi zpomaluje poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Imraldi se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař dojde k názoru, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Imraldi podávat samostatně.

## Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se poprvé objeví v dětství.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku pacienti mohou užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak pacienti dostanou k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy přípravek Imraldi.

## 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 Imraldi se používá k léčbě ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak pacienti dostanou k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy přípravek Imraldi.

## Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Imraldi se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Imraldi může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšení fyzických funkcí.

## 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 ztlustění, 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 Imraldi se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Imraldi se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší, u kterých lokální léčba a fototerapie 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 např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Imraldi 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 nepřinesou uspokojivou odpověď, bude Vám podáván přípravek Imraldi.

#### Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Imraldi 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 tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Imraldi.

#### Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud u Vás tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Imraldi.

#### Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Imraldi tento zánět snižuje.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Imraldi používat**

### **Nepoužívejte přípravek Imraldi**

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
- 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 Imraldi se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Alergická reakce

- Jestliže máte **alergické reakce** s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrat', otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Imraldi a kontaktujte ihned svého lékaře.

### Infekce

- Jestliže máte nějakou **infekci**, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Imraldi na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Imraldi můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené virem, plísněmi parazity nebo bakteriemi, jiné oportunní infekce (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem) a sepse (otrava krve). Ve vzácných případech tyto infekce mohou být život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Imraldi.

### Tuberkulóza

- Protože u pacientů léčených přípravkem Imraldi byly hlášeny případy **tuberkulózy**, před zahájením léčby přípravkem Imraldi Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší připomínkové karty 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 hmotnosti, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

### Cestovní/opakovaně se vyskytující infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se endemicky 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.

### Virus hepatitidy 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. Přípravek Imraldi 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 jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Imraldi náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Imraldi. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás

vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

#### Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena **operace nebo stomatologický výkon**, sdělte, prosím, svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Imraldi. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Imraldi.

#### Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte **demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje izolační vrstvu okolo nervů)**, nebo jestliže se u Vás demyelinizační onemocnění, jako např. roztroušená skleróza, objeví, lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Imraldi. Pokud dostanete některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

#### Očkovací látka

- Během léčby přípravkem Imraldi nesmíte dostat určité **očkovací látky**, které obsahují oslabené, ale živé formy bakterií či virů způsobujících onemocnění. Prosíme, domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti dostali všechna naplánovaná očkování podle jejich věku před zahájením léčby přípravkem Imraldi. Pokud používáte přípravek Imraldi během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Imraldi v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

#### Srdeční selhání

- Pokud se u Vás vyskytuje mírné **srdeční selhávání** a jste léčen(a) přípravkem Imraldi, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda máte používat přípravek Imraldi.

#### Horečka, modřiny, 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 máte **modřiny** nebo snadno **krvácíte**, případně jste velmi **bledí**, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

#### Nádorové onemocnění

- U dětských i dospělých pacientů léčených přípravkem Imraldi nebo jinými blokátory TNF $\alpha$  byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů **rakoviny**. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku **lymfomu** (rakovina postihující mízní systém) a leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Imraldi, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících přípravek Imraldi pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin současně s přípravkem Imraldi.

- U pacientů léčených přípravkem Imraldi byly navíc pozorovány případy **rakoviny kůže nemelanomového typu**. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové plochy poškozené kůže nebo pokud stávající známky nebo plochy poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF $\alpha$  blokátorem, byly hlášeny i případy **jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy**. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF $\alpha$  vhodná.

#### Onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses

- Vzácně může vést léčba přípravkem Imraldi k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

#### **Děti a dospívající**

- Přípravek Imraldi nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Nepoužívejte 40 mg předplněné pero, pokud se doporučují jiné dávky než 40 mg.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Imraldi**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Imraldi lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Imraldi nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinru nebo abatacept. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

#### **Těhotenství a kojení**

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Imraldi.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Přípravek Imraldi má 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 Imraldi lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Imraldi 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 Imraldi. Více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Imraldi může mít mírný vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Imraldi se může objevit pocit točení hlavy (závratě) a poruchy vidění.

#### **Přípravek Imraldi obsahuje sodík a sorbitol**

### *Sorbitol*

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg sorbitolu v jednom předplněném peru. Pokud vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním, než začnete tento léčivý přípravek používat.

### *Sodík*

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

## **3. Jak se přípravek Imraldi používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Předplněná injekční stříkačka a předplněné pero přípravku Imraldi jsou k dispozici pouze jako dávka 40 mg. Proto není možné podávat předplněnou stříkačku a předplněné pero přípravku Imraldi pediatrickým pacientům, kteří vyžadují menší než plnou dávku 40 mg. Pokud se vyžaduje alternativní dávka, je zapotřebí použít jiné preparáty nabízející takovou možnost.

Přípravek Imraldi se podává injekčně pod kůži (subkutánně). Obvyklá dávka přípravku pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Imraldi pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Imraldi samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Imraldi nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

### Děti, dospívající a dospělí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

*Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti od 2 let, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 40 mg jednou za dva týdny.

### Děti, dospívající a dospělí s entezopatickou artritidou

*Děti od 6 let a dospívající s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti od 6 let, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 40 mg jednou za dva týdny.

### Dospělí pacienti s psoriázou

Obvyklý režim dávkování přípravku u dospělých s psoriázou je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následované dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden počínaje

prvním týdnem po dávce úvodní. V léčbě přípravkem Imraldi musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Děti a dospívající s ložiskovou psoriázou

*Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg*

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

#### Dospělí pacienti s hidradenitis suppurativa

Obvyklý postup dávkování u hidradenitis suppurativa je podání úvodní dávky 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následované dávkou 80 mg (jako dvě 40 mg injekce v jednom dni) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař. Je doporučeno, abyste denně prováděl(a) na postižených místech antiseptické ošetření.

#### Dospívající s hidradenitis suppurativa od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jednou denně) následované dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později. Pokud tato dávka nevyvolá dostatečnou odpověď na léčbu přípravkem Imraldi 40 mg jednou za dva týdny, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

#### Dospělí pacienti s Crohnovou chorobou

Obvyklý režim dávkování u Crohnovy choroby je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg každý druhý týden, a to počínajíc o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího účinku odpovědi na léčbu, může Vám Váš lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (buď jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), po níž následuje o dva týdny později dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a dále pak 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nevyvolá dostatečnou odpověď, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

*Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg*

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař zvýšit frekvenci dávkování léku až na 20 mg jednou týdně.

*Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší:*

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40 mg injekce v 1 dni nebo jako dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. V závislosti na tom, jak budete na léčbu odpovídat, může lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Dospělí pacienti s ulcerózní kolitidou

Obvyklá počáteční dávka přípravku Imraldi u dospělých s ulcerózní kolitidou je 160 mg (dávka může být podána jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), o dva týdny později následuje dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a následně 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nevyvolá dostatečnou odpověď, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

##### *Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 80 mg podaných jako úvodní dávka (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaných dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

##### *Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 160 mg podaných jako úvodní dávka (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaných 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

#### Dospělí pacienti s neinfekční uveitidou

Obvyklá dávka přípravku Imraldi u dospělých s neinfekční uveitidou je 80 mg (jako dvě injekce v jednom dni) v úvodní dávce, následovaných dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po podání úvodní dávky. Injekční aplikace přípravku Imraldi musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.

U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Imraldi může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Imraldi se může podávat i samostatně.

#### Děti a dospívající s chronickou neinfekční uveitidou ve věku od 2 let

##### *Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností do 30 kg*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

*Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Imraldi se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí). Návod k použití je uveden v bodě 7.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Imraldi, než jste měl(a)**

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Imraldi častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Imraldi**

Pokud si zapomenete podat injekci, měl(a) byste si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný ten den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Imraldi**

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Imraldi přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po zastavení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, 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 i do 4 měsíců nebo i déle po poslední dávce přípravku Imraldi.

**Neprodleně vyhledejte lékařské ošetření, pokud se u Vás vyskytnou tyto příhody:**

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce;
- 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 se u Vás vyskytnou následující příhody:**

- známky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení;
- pocit slabosti nebo únavy;
- kašel;
- brnění;
- snížená citlivost;
- dvojité vidění;
- slabost horních nebo dolních končetin;
- otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány 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 nasydnutí, 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 gastroenteritidy);
- 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;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (pocit, že se s Vámi točí místnost);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- krevní podlitiny (tuhý otok se sraženou krví);
- 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;
- bolesti na hrudi;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí otok dotčené tkáně);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

**Méně časté** (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob):

- oportunní 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 mízního systému (lymfom) a melanom (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění nazývané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční 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;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (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 oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolesti hlavy a vyrážku);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses);
- 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;
- zvýšení 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 laktát dehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátů 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 destiček v krvi.

### **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 Imraldi uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Imraldi 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 uchovávat jednotlivé předplněné pero přípravku Imraldi při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 28 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmut z lednice a ponechán při pokojové teplotě, pero musí být použito do 28 dní nebo zlikvidováno, a to i v situaci, kdy je vráceno zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba jej znehodnotit.

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 Imraldi obsahuje**

- Léčivou látkou je adalimumabum.
- Pomocnými látkami jsou natrium-citrát, monohydrát kyseliny citronové, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sorbitol, polysorbát 20 a voda pro injekci.

### **Jak přípravek Imraldi vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako 0,8 ml čirého až opalizujícího a bezbarvého až světle hnědého roztoku.

Přípravek Imraldi se dodává v baleních obsahujících 1, 2, 4 nebo 6 předplněných per pro použití pacientem, které obsahuje předplněnou injekční stříkačku (sklo typu I), jehlu z nerezové oceli, pevný kryt jehly, pryžový píst a 2, 2, 4 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem, které jsou přiloženy k příslušným balením.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nizozemsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 78 79 37 53

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**România**

Ewopharma Romania SRL

Tel: + 40 212 601 407

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

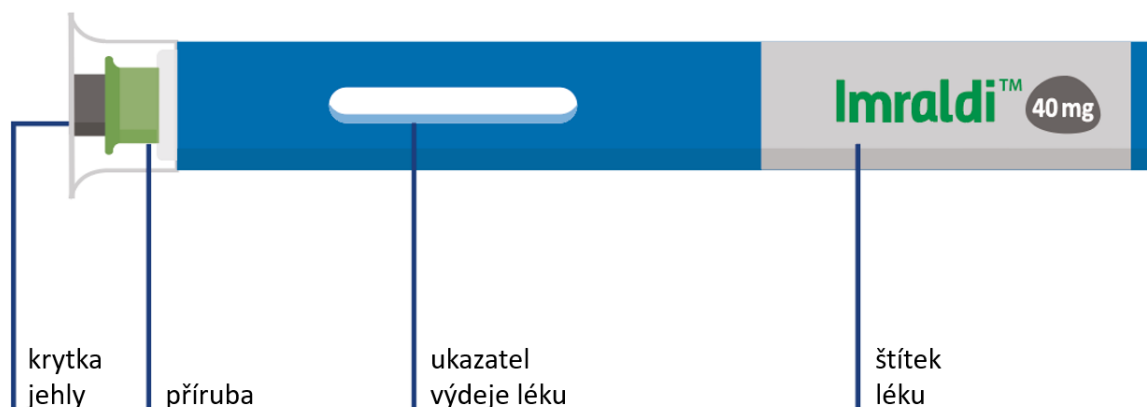
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Návod k použití

Pečlivě dodržujte tento návod k použití a brzy si vytvoříte zavedený postup pro podávání injekce s plnou jistotou.

- Před podáním injekce požádejte svého lékaře nebo zdravotní sestru, aby Vám ukázali, jak se používá předplněné pero. Lékař nebo zdravotní sestra si musí být jisti, že dokážete předplněné pero správně používat.

### Vaše jednodávkové předplněné pero



### Na předplněném peru není žádné tlačítko.

Jehla je skryta pod zelenou přírubou. Poté, co přitisknete předplněné pero pevně ke kůži, dojde automaticky k aplikaci léčiva.

### Péče o předplněné pero

#### Uchovávání pera

- Pero uchovávejte v chladničce, ale chraňte je před mrazem.
- Uchovávejte pero v krabičce a chraňte před světlem.
- Uchovávejte pero mimo dohled a dosah dětí.

#### Likvidace pera

- Každé pero použijte pouze jednou. Pero nikdy nepoužívejte opakovaně.
- Použité pero odhod'te do speciální nádoby podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

#### Upozornění

- Pokud Vám pero upadne s NASAZENOU krytkou, další použití pera je v pořádku. Pokud Vám pero upadne se SEJMUTOU krytkou, nepoužívejte jej. Jehla se mohla znečistit nebo poškodit.
- Poškozené pero nepoužívejte.

## Péče o místo vpichu injekce

- Pro injekci vyberte ztuhovatělou oblast  
Ztuhovatělé oblasti, například břicho, jsou obecně nejlepšími místy pro vpich injekce. Ztuhovatělé oblasti jsou dobré pro správné zavedení jehly.
- Pokaždé použijte jiné místo vpichu  
Při výběru místa vpichu vyberte plochu, která nebyla nedávno použita, abyste se vyhnuli bolesti a modřinám.

## Jak podat injekci předplněným perem

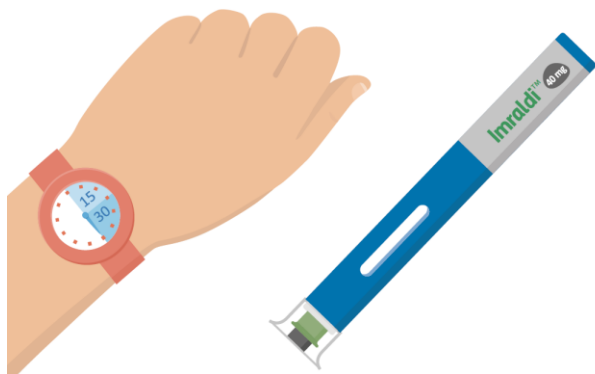
### 1. Připravte si potřebné pomůcky



Položte předplněné pero a tampóny napuštěné alkoholem na čistý, suchý povrch.

- Nezapomeňte si omýt ruce!
- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

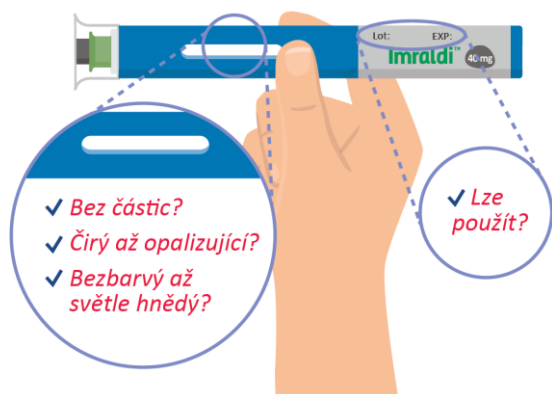
### 2. Počkejte 15–30 minut



Počkejte 15–30 minut než předplněné pero dosáhne pokojové teploty, což pomůže snížit bolest při injekci.

- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

### 3. Zkontrolujte léčivý přípravek a dobu použitelnosti

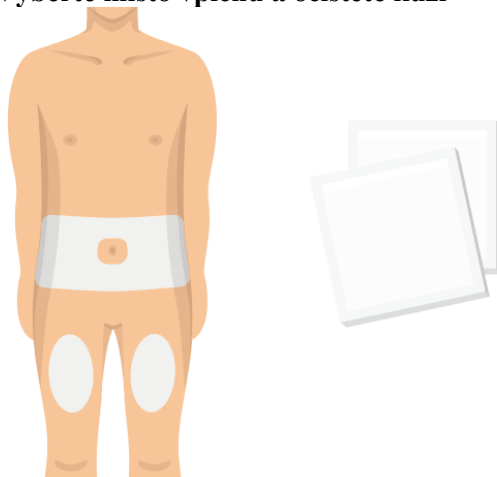


Vždy dbejte na to, aby léčivý přípravek byl čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý, neobsahoval částice a neměl prošlou dobu použitelnosti. Pokud léčivý přípravek nebude čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý, bude obsahovat částice nebo mít prošlou dobu použitelnosti, nepoužívejte ho.

Můžete v něm spatřit 1 nebo více bublin a to je v pořádku. Není žádný důvod k jejímu odstranění.

- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

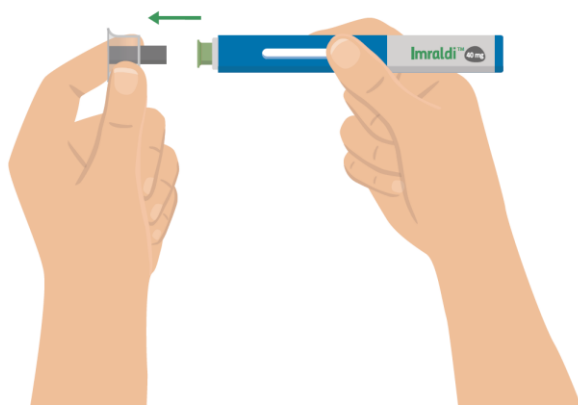
#### 4. Vyberte místo vpichu a očistěte kůži



Vyberte místo vpichu na svém těle. Nejlepší je břicho (s výjimkou plochy okolo pupku) nebo stehna. Očistěte místo vpichu tampónem napuštěným alkoholem. Před podáním injekce se tohoto místa nedotýkejte.

- Vyhýbejte se kůži, která je bolestivá, má modřiny, jizvy, loupe se nebo má červené skvrny.

#### 5. Stáhněte průhlednou krytku jehly

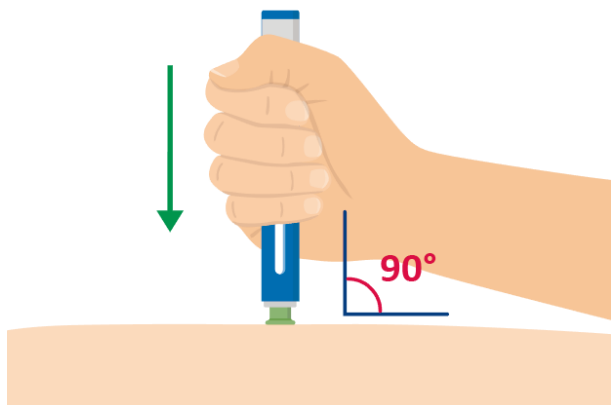


Opatrně stáhněte průhlednou krytku jehly s kovovým středem z pera.

Je normální, když uvidíte, jak několik kapek tekutiny vyjde z jehly.

Pokud sejmete krytku jehly předtím, než budete připraveni k injekci, **nedávejte krytku jehly zpět**. Tím byste mohli jehlu ohnout či poškodit. Mohli byste se omylem bodnout nebo vyplýtvat léčivý přípravek.

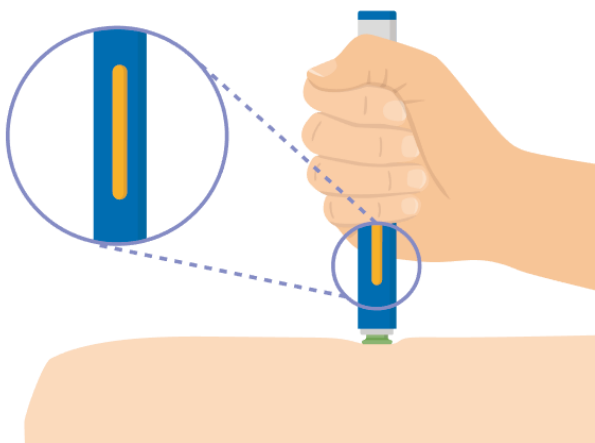
**6. Umístěte zelenou přírubu, přitlačte a držte**



Umístěte zelenou přírubu kolmo (90 °) na kůži a pevně přitlačte celé předplněné pero dolů.

- Jakmile přitlačíte, injekce začíná. Můžete slyšet 1. cvaknutí.

**7. Stále držte přitlačené**



Držte pero přitlačené ke kůži, dokud žlutý indikátor nevyplní ukazatel výdeje léku a nepřestane se pohybovat.

- O několik sekund později můžete slyšet 2. cvaknutí.

**8. Potvrďte dokončení a zlikvidujte**

**Dávku jste obdrželi, pokud...**

- ✓ *Celý ukazatel je žlutý*
- ✓ *Neunikl žádný lék (malá kapka nevadí)*



Po injekci přípravku Imraldi si ověřte, že je celý ukazatel výdeje léku žlutý. Použité pero neprodleně odhodte do speciální nádoby podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

- Nejste si jistí, zda jste dostali svoji dávku? Obráťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Imraldi 40 mg/0,8 ml injekční roztok adalimumabum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám také předá připomínkovou kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) předtím, než Vaše dítě zahájí léčbu přípravkem Imraldi a během léčby tímto lékem. Mějte tuto připomínkovou kartu pacienta vždy při sobě, nebo ji musí mít u sebe Vaše dítě během léčby a po dobu 4 měsíců od poslední injekce přípravku Imraldi podané Vašemu dítěti.
- 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 Vašeho 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 Imraldi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Imraldi používat
3. Jak se přípravek Imraldi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Imraldi uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

### **1. Co je přípravek Imraldi a k čemu se používá**

Přípravek Imraldi obsahuje léčivou látku adalimumab, lék, který ovlivňuje imunitní (obraný) systém těla.

Přípravek Imraldi je určen k léčbě

- polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy
- entezopatické artritidy,
- ložiskové psoriázy u dětí,
- hidradenitis suppurativa u dospívajících,
- Crohnovy choroby u dětí,
- ulcerózní kolitida u dětí,
- uveitidy u dětí.

Léčivá látka v přípravku Imraldi, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl.

Cílem adalimumabu je bílkovina nazývaná tumor nekrotizující faktor (TNF $\alpha$ ), která je přítomna ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění uvedených výše. Přípravek Imraldi navázáním se na TNF $\alpha$  snižuje zánětlivý proces při těchto onemocněních.

#### **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida**

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se poprvé objeví v dětství.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí. Zpočátku pacienti mohou užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak pacienti dostanou k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy přípravek Imraldi.

### Ložisková psoriáza u 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 ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémy s imunitním systémem organismu, které vedou ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 4 do 17 let, u kterých lokální léčba a fototerapie neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

### Hidradenitis suppurativa u 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 např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 let. Přípravek Imraldi 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 nepřinesou uspokojivou odpověď, bude Vám podáván přípravek Imraldi.

### Crohnova choroba u dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě Crohnovy choroby u dětí od 6 do 17 let. Pacientům budou nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevu tohoto onemocnění bude podáván přípravek Imraldi.

### Ulcerózní kolitida u dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva. Přípravek Imraldi se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí 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 Imraldi.

### Uveitida u dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka. Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Imraldi tento zánět snižuje.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Imraldi používat**

### **Nepoužívejte přípravek Imraldi**

- Jestliže je Vaše dítě alergické na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže Vaše dítě má závažnou infekci včetně tuberkulózy (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vašeho dítěte vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
- Jestliže Vaše dítě trpí středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého 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 Imraldi se poraďte s lékařem Vašeho dítěte nebo lékárníkem.

### Alergická reakce

- Jestliže Vaše dítě má **alergické reakce** s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte mu další injekci přípravku Imraldi a kontaktujte ihned svého lékaře.

### Infekce

- Jestliže Vaše dítě má nějakou **infekci**, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Imraldi na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Imraldi může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud má omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené virem, plísněmi parazity nebo bakteriemi, jiné oportunní infekce (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem) a sepse (otrava krve). Ve vzácných případech tyto infekce mohou být život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Imraldi.

### Tuberkulóza

- Protože u pacientů léčených přípravkem Imraldi byly hlášeny případy **tuberkulózy**, před zahájením léčby přípravkem Imraldi lékař Vaše dítě vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vašeho dítěte nevyskytly. To znamená, že u Vašeho dítěte podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do připomínkové karty pacienta Vašeho dítěte. Pokud Vaše dítě prodělalo tuberkulózu, anebo bylo 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 Vaše dítě bylo proti tuberkulóze preventivně přeléčeno. Pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

### Cestovní/opakovaně se vyskytující infekce

- Informujte svého lékaře, pokud Vaše dítě žilo v oblastech nebo cestovalo do oblastí, kde se endemicky vyskytují plísňové infekce jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

### Virus hepatitidy 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 svému lékaři. Váš lékař Vaše

dítě na infekci HBV vyšetří. Přípravek Imraldi 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.

#### Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud má být Vašemu dítěti provedena **operace nebo stomatologický výkon**, sdělte, prosím, svému lékaři, že je léčeno přípravkem Imraldi. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Imraldi.

#### Demyelinizační onemocnění

- Jestliže Vaše dítě má **demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje izolační vrstvu okolo nervů)**, nebo jestliže se u něj demyelinizační onemocnění, jako např. roztroušená skleróza, objeví, lékař určí, zda může být léčeno přípravkem Imraldi. Pokud se u dítěte objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

#### Očkovací látka

- Během léčby přípravkem Imraldi nesmí Vaše dítě dostat určité **očkovací látky**, které obsahují oslabené, ale živé formy bakterií či virů způsobujících onemocnění. Poradte se se svým lékařem před jakýmkoliv očkováním Vašeho dítěte. Doporučuje se, aby dětské pacienty dostali všechna naplánovaná očkování podle jejich věku před zahájením léčby přípravkem Imraldi, pokud je to možné. Pokud používáte přípravek Imraldi během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Imraldi v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

#### Srdeční selhání

- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytuje mírné **srdeční selhávání** a je léčeno přípravkem Imraldi, musí být lékařem pečlivě sledován stav jeho srdce. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, pokud Vaše dítě mělo nebo má v současné době závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda dítě má používat přípravek Imraldi.

#### Horečka, modřiny, 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, nebo má **modřiny** nebo snadno **krvácí**, případně je velmi **bledé**, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

#### Nádorové onemocnění

- U dětských i dospělých pacientů léčených přípravkem Imraldi nebo jinými blokátory TNFα byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů **rakoviny**. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku **lymfomu** (rakovina postihující lymfatický systém) a leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň). Jestliže Vaše dítě používá přípravek Imraldi, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících přípravek Imraldi pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud Vaše dítě užívá azathioprin nebo 6-merkaptopurin současně s přípravkem Imraldi.

- U pacientů léčených přípravkem Imraldi byly navíc pozorovány případy **rakoviny kůže nemelanomového typu**. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové plochy poškozené kůže nebo pokud stávající známky nebo plochy poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF $\alpha$  blokátorem, byly hlášeny i 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 TNF $\alpha$  vhodná.

#### Onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses

- Vzácně může vést léčba přípravkem Imraldi k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Imraldi**

Informujte lékaře svého dítěte nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo, nebo které možná bude užívat.

Přípravek Imraldi lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Imraldi nesmí Vaše dítě z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinru nebo abatacept. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

#### **Těhotenství a kojení**

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Imraldi.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Přípravek Imraldi má 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 Imraldi lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Imraldi 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 Imraldi. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Imraldi může mít mírný vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Imraldi se může objevit pocit točení hlavy (závratě) a poruchy vidění.

#### **Přípravek Imraldi obsahuje sodík a sorbitol**

##### *Sorbitol*

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce. Pokud lékař řekl Vašemu dítěti, že nesnáší některé cukry, poraďte se s ním, než začne dítě tento léčivý přípravek používat.

##### *Sodík*

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

### 3. Jak se přípravek Imraldi používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře svého dítěte nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), případně máte-li jakékoliv dotazy, poraďte se s lékařem svého dítěte nebo lékárníkem. Lékař může předepsat jinou sílu přípravku Imraldi, pokud Vaše dítě bude potřebovat odlišnou dávku.

#### Děti, dospívající a dospělí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

*Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 40 mg jednou za dva týdny.

#### Děti, dospívající a dospělí s entezopatickou artritidou

*Děti od 6 let a dospívající s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti od 6 let, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 40 mg jednou za dva týdny.

#### Děti a dospívající s ložiskovou psoriázou

*Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg*

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

#### Dospívající s hidradenitis suppurativa od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jednou denně) následované dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později. Pokud Vaše odpověď na léčbu přípravkem Imraldi 40 mg jednou za dva týdny není dostatečná, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Je doporučeno, abyste denně prováděl(a) na postižených místech antiseptické ošetření.

#### Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

*Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg*

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše lékař Vašemu dítěti úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny. V závislosti na odpovědi Vašeho dítěte může Váš dětský lékař četnost dávkování zvýšit na 20 mg každý týden.

*Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší*

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš dětský lékař úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40 mg injekce v 1 dni nebo jako dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. V závislosti na tom, jak budete na léčbu odpovídat, může Váš dětský lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

*Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 80 mg podaných jako úvodní dávka (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaných dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

*Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 160 mg podaných jako úvodní dávka (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaných 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

Děti od 2 let a dospívající s chronickou neinfekční uveitidou

*Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností do 30 kg*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem. Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

*Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

**Způsob a cesta podání**

Přípravek Imraldi se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí). Návod k použití je uveden v bodě 7.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Imraldi, než jste měl(a)**

Pokud jste náhodně injikoval(a) větší množství roztoku Imraldi nebo aplikoval(a) injekcí přípravek Imraldi častěji, než jste měl(a), kontaktujte svého dětského lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že Vaše dítě obdrželo větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku nebo injekční lahvičku od léku, a to i když je prázdná.

### **Jestliže jste použil(a) méně přípravku Imraldi, než jste měl(a)**

Pokud jste náhodně injikoval(a) menší množství roztoku Imraldi nebo aplikoval(a) injekcí přípravek Imraldi méně často, než jste měl(a), kontaktujte svého dětského lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že Vaše dítě obdrželo menší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku nebo injekční lahvičku od léku, a to i když je prázdná.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Imraldi**

Pokud zapomenete podat svému dítěti injekci, 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 jste přestal(a) používat přípravek Imraldi**

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Imraldi přerušit, musíte konzultovat se svým dětským lékařem. Po ukončení léčby se Vašemu dítěti mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, 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 i do 4 měsíců nebo i déle po poslední dávce přípravku Imraldi.

**Neprodleně vyhledejte lékařské ošetření, pokud se u Vás vyskytnou tyto příhody:**

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce;
- 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 se u Vás vyskytnou následující příhody:**

- známky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení;
- pocit slabosti nebo únavy;
- kašel;
- brnění;
- snížená citlivost;
- dvojité vidění;
- slabost horních nebo dolních končetin;
- otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány 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 nasydnutí, 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 gastroenteritidy);
- 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;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (pocit, že se s Vámi točí místnost);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- krevní podlitiny (tuhý otok se sraženou krví);
- 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;
- bolesti na hrudi;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí otok dotčené tkáně);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

**Méně časté** (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob):

- oportunní 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 mízního systému (lymfom) a melanom (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění nazývané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční 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;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (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 oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);

- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolesti hlavy a vyrážku);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses);
- 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;
- zvýšení 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 laktát dehydrogenázy 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 destiček v krvi.

### **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 Imraldi uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Imraldi 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.

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 Imraldi obsahuje**

- Léčivou látkou je adalimumabum.
- Pomocnými látkami jsou natrium-citrát, monohydrát kyseliny citronové, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sorbitol, polysorbát 20 a voda pro injekci.

### **Jak přípravek Imraldi vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Imraldi 40 mg injekční roztok v injekční lahvičce je dodáván jako 0,8 ml čirého až opalizujícího a bezbarvého až světle hnědého roztoku.

Injekční lahvička přípravku Imraldi obsahuje roztok adalimumabu. Jedno balení obsahuje 2 krabičky, každá s 1 injekční lahvičkou, 1 prázdnou sterilní injekční stříkačkou, 1 jehlou, 1 adaptérem na injekční lahvičku a 2 tampóny napuštěnými v alkoholu.

Přípravek Imraldi může být k dispozici jako injekční lahvička, předplněná injekční stříkačka a/nebo předplněné injekční pero.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp

Nizozemsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma Romania SRL  
Tel: + 40 212 601 407

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Κύπρος**

Icepharma hf.

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**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

V následujících pokynech je vysvětleno, jak máte podat injekci přípravku Imraldi. Prosíme, přečtěte si pečlivě tyto pokyny a přesně je dodržujte. Váš dětský lékař nebo zdravotní sestra Vás poučí, jak sám (sama) podat injekci svému dítěti. Nepokoušejte se sám (sama) podat injekci Vašemu dítěti, dokud si nebudete jistý(á), že jste pochopil(a), jak připravovat a podat injekci. Po řádném procvičení si může Vaše dítě podat injekci samo nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.

Provádění následujících kroků jiným způsobem, než je popsáno, může způsobit kontaminaci, která může vést k infikování Vašeho dítěte.

Injekce se nesmí smíchat s jiným lékem v téže injekční stříkačce nebo lahvičce.

### Péče o injekční lahvičku

Uchovávání injekční lahvičky

- Injekční lahvičku uchovávejte v chladničce, ale chraňte ji před mrazem.
- Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce a chraňte ji před světlem.
- Injekční lahvičku uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Likvidace injekční lahvičky

- Každou injekční lahvičku použijte pouze jednou. Injekční lahvičku a jiné součásti nikdy nepoužívejte opakovaně.
- Použitou injekční lahvičku odhodte do zvláštní nádoby podle pokynů svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka

### Péče o místo vpichu

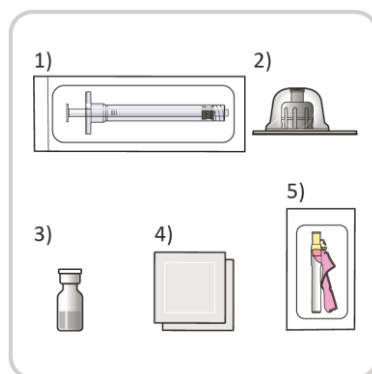
- Ke vpichu injekce vyberte místo s podkožním tukem:  
Místa s podkožním tukem, například břicho jsou nejlepšími místy vpichu. Místa s podkožními tukem se snadno sevrou prsty a jsou dobrá pro správný vpich jehly.
- Pokaždé použijte jiné místo vpichu:  
Při výběru místa vpichu vyberte plochu, která nebyla použita v nedávné době, abyste se vyhnul(a) bolesti a vzniku modřin.
- Pomalu stlačte píst:  
Někdy mohou být rychle podávané injekce bolestivé. Pokud budete píst injekční stříkačky stlačovat pomalu, injekce může být příjemnější.

### Jak podat injekci z injekční lahvičky

#### 1) Příprava

- Ujistěte se, že znáte správné množství (objem) potřebné k podání. Pokud množství neznáte, **IHNED PŘESTAŇTE** s přípravou a požádejte lékaře o další instrukce.
- Budete potřebovat speciální nádobu na odpad, jako např. kontejner na ostré předměty nebo postupujte podle instrukcí sestry, lékaře nebo lékárníka. Kontejner umístěte na pracovní plochu.
- Pečlivě si umyjte ruce.
- Z balení vyjměte krabičku, obsahující jednu injekční stříkačku, jeden adaptér k lahvičce, jednu injekční lahvičku, dva tampóny napuštěné alkoholem a jednu injekční jehlu. Pokud se v balení nachází další krabička, uložte ji ihned zpět do chladničky.
- Podívejte se na datum použitelnosti na krabičce, kterou se chystáte použít. **NEPOUŽÍVEJTE** žádný z předmětů po datu, které je uvedeno na krabičce.
- Na čistý povrch si připravte následující pomůcky, zatím je **NEVYJÍMEJTE** z jednotlivých obalů.

- 1) jedna 1ml injekční stříkačka
- 2) jeden adaptér k lahvičce
- 3) jedna injekční lahvička k použití u dětí, obsahující přípravek Imraldi k injekčnímu podání
- 4) dva tampóny s alkoholem
- 5) jedna injekční jehla

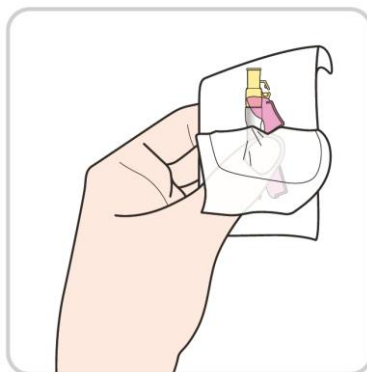


- Přípravek Imraldi je čirý až opalizující a bezbarvý až světle hnědý roztok. **NEPOUŽÍVEJTE** roztok, pokud není čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý nebo jsou v něm vločky či částičky.

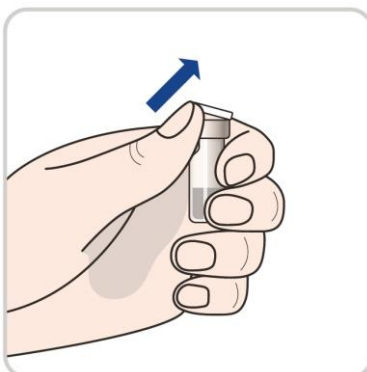
## 2) Příprava dávky přípravku Imraldi pro injekci

Obecné upozornění: **NEVYHAZUJTE** nic z odpadního materiálu, dokud s podáním injekce neskončíte.

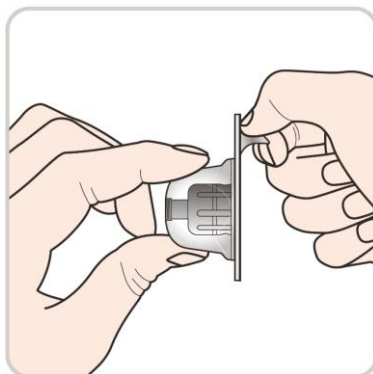
- Připravte injekční jehlu tak, že částečně odloupnete její obal na konci, který je blíže žluté spojce stříkačky. Odrhnete obal jen natolik, abyste odhalili žlutou spojku stříkačky. Balení odložte tak, aby průhledná strana obalu směřovala vzhůru.



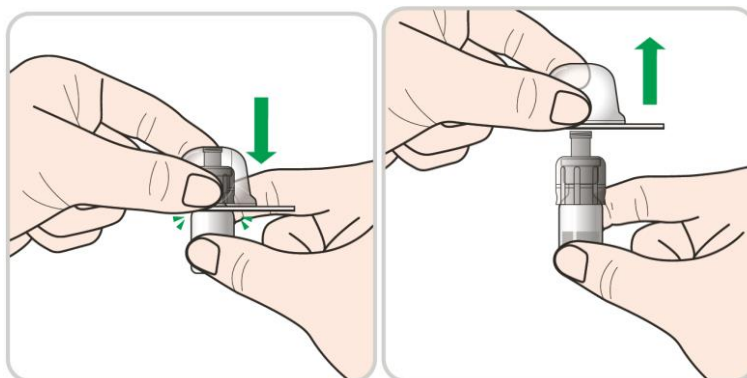
- Odstraňte bílý plastový kryt z lahvičky, abyste odkryli zátku lahvičky.



- Použijte jeden z tampónů napuštěných alkoholem k otření zátky lahvičky. **NEDOTÝ KEJTE** se zátky po jejím otření tampónem.
- Odloupněte krycí fólii na balení adaptéru k lahvičce, ale nevyjímajte adaptér ven z balení.



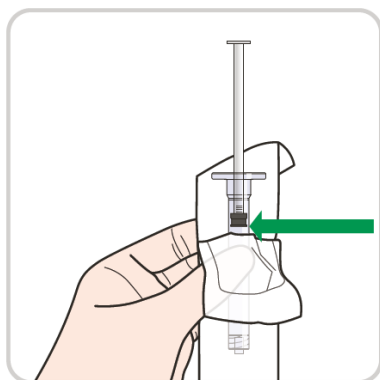
- Uchopte injekční lahvičku tak, aby její zátky směřovala vzhůru.
- Adaptér k lahvičce, stále ještě ponechaný v průhledném obalu, uchopte a připevněte jej na zátku injekční lahvičky zatlačením směrem dolů, dokud adaptér nezapadne na místo.
- Jakmile se ujistíte, že je adaptér pevně připojen k injekční lahvičce, sejměte z něj plastický obal.
- Injekční lahvičku s adaptérem opatrně odložte zpět na čistou pracovní plochu. Dejte pozor, aby se lahvička nepřevrhla. **NEDOTÝ KEJTE** se adaptéru na lahvičce.



- Připravte si injekční stříkačku tak, že částečně odloupnete její obal na konci, který je blíže bílému pístu.
- Odtrhněte obal jen natolik, abyste odhalil(a) bílý píst, ale nevyjímajte stříkačku z obalu.
- Držte stříkačku stále v obalu a **POMALU** vytáhněte bílý píst o 0,1 ml nad předepsanou dávku (například, pokud je předepsaná dávka 0,5 ml, vytáhněte píst po rysku 0,6 ml). **NIKDY** nevytahujte píst nad rysku, označující 0,9 ml, bez ohledu na předepsanou dávku.
- Předepsaný objem nastavíte v pozdějším kroku.
- **NEVYTAHUJTE** píst ven ze stříkačky.

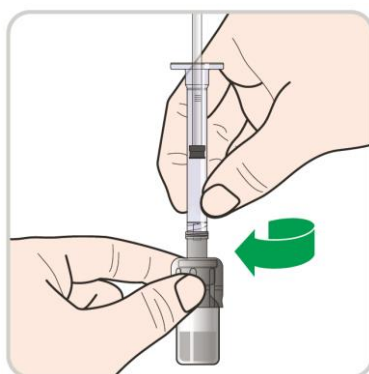
#### **POZNÁMKA:**

Pokud jste vytáhli celý píst ze stříkačky, stříkačku znehodnoťte a kontaktujte svého dodavatele přípravku Imraldi, aby Vám zajistil náhradu. **NEZKOUŠEJTE** vrátit píst zpět do stříkačky.

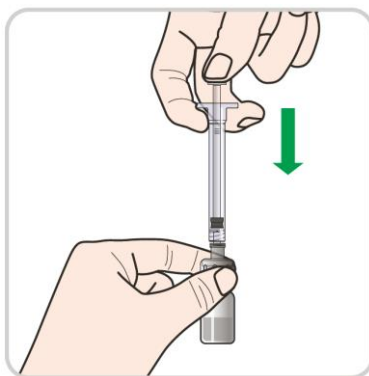


Dávka + 0,1 ml

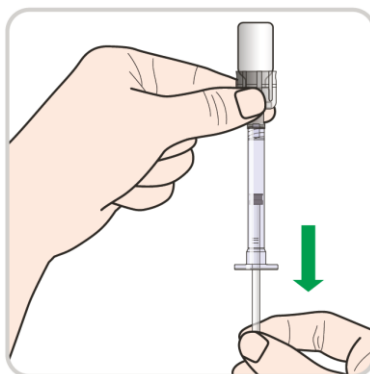
- **NEPOUŽÍVEJTE** píst k vyjmutí injekční stříkačky z obalu. Držte injekční stříkačku za část s vyznačenými ryskami a vytáhněte ji z obalu. Injekční stříkačku už nyní nikam **NEPOKLÁDEJTE**.
- Jednou rukou pevně chytěte lahvičku za adaptér a druhou rukou zasuňte špičku stříkačky do adaptéru a otáčejte stříkačkou po směru hodinových ručiček, dokud nebudou obě části pevně spojené. **NEUTAHUJTE** příliš silně.



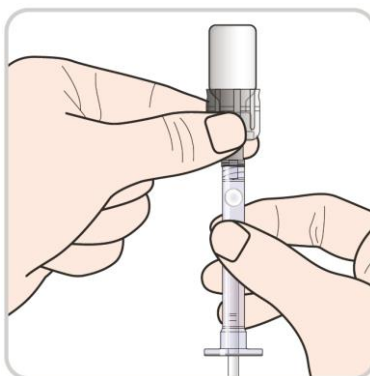
- Zatímco držíte lahvičku, zatlačte píst zpět do stříkačky až úplně na konec. Tento krok je důležitý k odebrání správné dávky. Stále ještě držte bílý píst a obraťte lahvičku se stříkačkou dnem vzhůru.



- **POMALU** vytáhněte bílý píst o 0,1 ml nad předepsanou dávku. Toto je důležité k odměření správné dávky. Objem upravíte na předepsanou dávku podle kroku 4, Příprava dávky. Pokud je předepsaná dávka 0,5 ml, vytáhněte bílý píst až k rysce označující 0,6 ml. Můžete pozorovat, jak se roztok léčiva nasává z lahvičky do stříkačky.



- Zatlačte bílý píst zpět do stříkačky až úplně na konec, čímž vytlačíte roztok léčiva zpět do lahvičky. Znovu **POMALU** vytáhněte píst o 0,1 ml nad předepsanou dávku, to je důležité k získání správné dávky a důležité k tomu, aby se zabránilo nabrání vzduchových bublinek nebo vzduchových kapes v roztoku léčiva. Objem na předepsanou dávku upravíte v kroku 4, Příprava dávky.

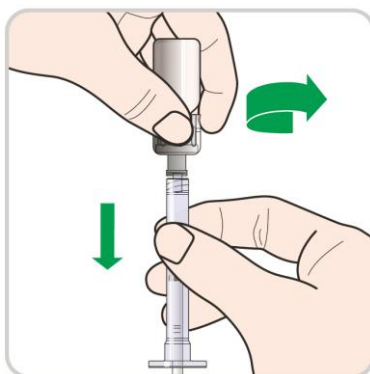


- Pokud zpozorujete zbývající vzduchové bublinky nebo kapsy v roztoku léčiva ve stříkačce, můžete tento postup zopakovat až 3 krát. **NETREPEJTE** stříkačkou.

#### **POZNÁMKA:**

Pokud jste vytáhli celý píst ze stříkačky, stříkačku znehodnoťte a kontaktujte svého dodavatele přípravku Imraldi, aby Vám zajistil náhradu. **NEZKOUŠEJTE** vrátit píst zpět do stříkačky.

- Zatímco stále držíte stříkačku vertikálně za část s vyznačenými ryskami, sejměte adaptér s injekční lahvičkou ze stříkačky tak, že druhou rukou pootočíte adaptérem. Ujistěte se, že jste ze stříkačky sejmuli adaptér spolu s lahvičkou. **NEDOTÝKEJTE** se špičky stříkačky.



- Pokud lze v hrotu stříkačky pozorovat větší vzduchovou bublinu nebo kapsu vzduchu, **POMALU** zatlačte píst do stříkačky, dokud se hrot stříkačky nezačne plnit tekutinou. **NEZATLAČUJTE** píst pod rysku, ukazující dávku.

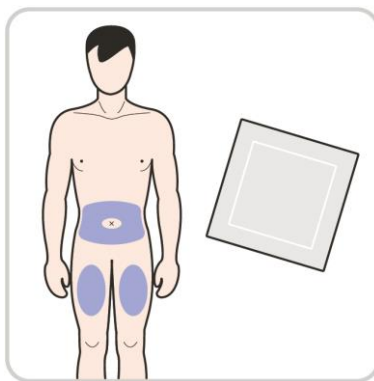
- Například pokud je předepsaná dávka 0,5 ml, **NEZATLAČUJTE** píst pod rysku označující 0,5 ml.
- Zkontrolujte pohledem, že je objem tekutiny zbývající ve stříkačce alespoň na předepsané dávce. Pokud je zbývající objem menší, než předepsaná dávka, **NEPOUŽÍVEJTE** stříkačku a kontaktujte lékaře.
- Volnou rukou uchopte balení s jehlou tak, aby žlutá spojka ke stříkačce směřovala dolů.
- Držte stříkačku směrem vzhůru a vsuňte špičku stříkačky do žluté spojky a otočte stříkačkou, jak ukazuje šipka na obrázku, dokud obě části neudrží pevně u sebe. Jehla je teď připojena ke stříkačce.



- Sejměte obal z jehly, ale **NESNÍMEJTE** průhledný kryt jehly.
- Stříkačku odložte na čistou pracovní plochu. Ihned poté pokračujte s přípravou místa vpichu injekce a s odměřením dávky.

### 3) Výběr a příprava místa pro vpich injekce

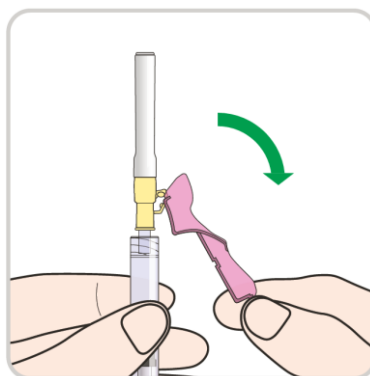
- Vyberte si místo na stehně nebo na břiše. **NEPOUŽÍVEJTE** stejné místo, které jste použil(a) k podání poslední injekce.
- Nové místo vpichu injekce má být ve vzdálenosti nejméně 3 cm od místa posledního vpichu.



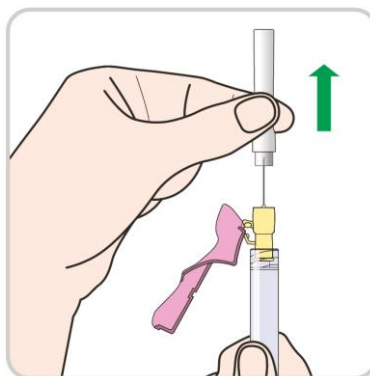
- **NEAPLIKUJTE** si injekci do oblasti, kde je kůže zarudlá, kde jsou modřiny nebo je kůže tvrdá. To mohou být známky infekce, a pak byste měl(a) kontaktovat lékaře.
- Abyste snížil(a) riziko infekce, oťete místo vpichu druhým přiloženým tampónem s alkoholem.
- **NEDOTÝ KEJTE** se místa vpichu před aplikací injekce.

### 4) Příprava dávky

- Uchopte stříkačku tak, aby jehla směřovala vzhůru.
- Použijte druhou ruku k odklopení růžového krytu jehly dolů směrem ke stříkačce.



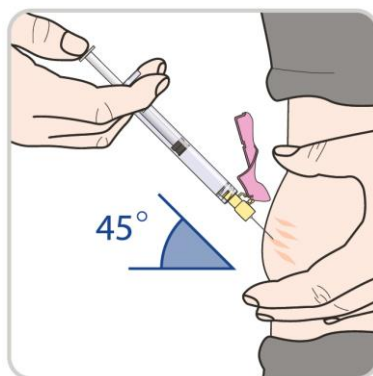
- Druhou rukou sejměte průhledný kryt jehly zatáhnutím za něj kolmo vzhůru.



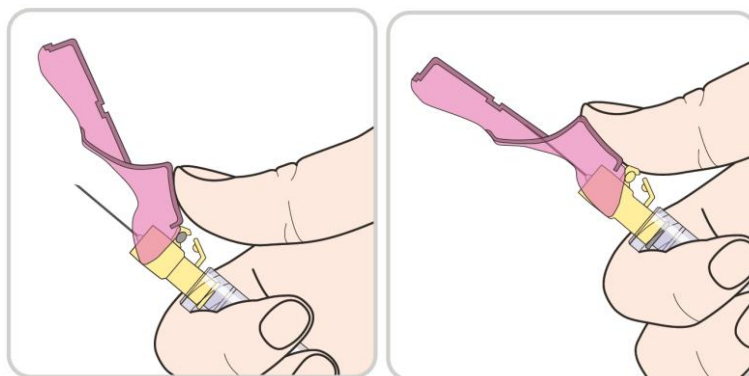
- Jehla je odkrytá.
- **NEDOTÝ KEJTE** se jehly.
- Jakmile sejměte průhledný kryt jehly, **NEODKLÁ DEJTE** stříkačku ani na okamžik.
- **NEPOKOUŠEJTE SE** vrátit průhledný kryt zpátky na jehlu.
- Držte stříkačku v úrovni očí tak, aby jehla směřovala vzhůru a obsah byl dobře viditelný. Dejte pozor, aby Vám tekutina nevystříkla do očí.
- Znovu zkontrolujte předepsané množství léčiva.
- Jemně zatlačte bílý píst do stříkačky, dokud nebude stříkačka obsahovat předepsané množství tekutiny. Nadbytek tekutiny může vytéct z jehly, jakmile zatlačíte na píst. **NEOTÍREJTE** jehlu ani stříkačku.

## 5) Podání injekce přípravku Imraldi

- Volnou rukou jemně uchopte a pevně podržte očištěnou oblast kůže.
- Druhou rukou držte stříkačku proti kůži pod úhlem 45 °.
- Jedním rychlým a krátkým pohybem vpíchněte celou jehlu do kůže.
- Pust'te kůži, kterou jste dosud držel(a).
- Tlakem na bílý píst aplikujte roztok léčiva až do vyprázdnění stříkačky.
- Když je stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže, dejte pozor, abyste ji vytáhl(a) pod stejným úhlem, jako jste ji vpíchoval(a).



- Lehce přiklopte růžový kryt jehly zpět přes jehlu na své místo a odložte stříkačku s jehlou na pracovní plochu. **NEVRACEJTE** průhledný kryt jehly zpátky na jehlu.



- Přitiskněte kousek gázy na místo injekčního vpichu a držte je stlačené po dobu 10 vteřin. Může se objevit malé krvácení. **NETŘETE** místo vpichu. Pokud chcete, přelepte místo vpichu náplastí.

## 6) Odstranění pomůcek

- Budete potřebovat speciální nádobu na odpad, jako je např. kontejner na ostré předměty, nebo postupujte podle instrukcí zdravotní sestry, lékaře nebo lékárníka.
- Injekční stříkačku s jehlou, lahvičku a adaptér na lahvičku vložte do speciálního kontejneru na ostré předměty. **NEVYHAZUJTE** tento odpad do běžného domácího odpadu.
- Stříkačka, jehla, lahvička a adaptér se **NESMÍ NIKDY** znovu použít.
- Speciální nádobu s použitými stříkačkami uchovávejte vždy mimo dohled a dosah dětí.
- Všechny další použité pomůcky vyhodte do běžného domácího odpadu.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Imraldi 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 také obdrží připomínkovou kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Imraldi a během léčby tímto lékem. Mějte tuto připomínkovou kartu pacienta vždy při sobě během své léčby a po dobu 4 měsíců od poslední injekce přípravku Imraldi podané Vám (nebo Vašemu dítěti).
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se 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 Imraldi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Imraldi používat
3. Jak se přípravek Imraldi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Imraldi uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

#### **1. Co je přípravek Imraldi a k čemu se používá**

Přípravek Imraldi obsahuje léčivou látku adalimumab, lék, který ovlivňuje imunitní (obránný) systém těla.

Přípravek Imraldi je určen k léčbě

- revmatoidní artritidy,
- polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy
- entezopatické artritidy,
- ankylozující spondylitidy,
- axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy,
- psoriatické artritidy,
- psoriázy,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnovy choroby,
- ulcerózní kolitidy a
- neinfekční uveitidy.

Léčivá látka v přípravku Imraldi, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl.

Cílem adalimumabu je bílkovina nazývaná tumor nekrotizující faktor (TNF $\alpha$ ), která je přítomna ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění uvedených výše. Přípravek Imraldi navázáním se na TNF $\alpha$  snižuje zánětlivý proces při těchto onemocněních.

#### **Revmatoidní artritida**

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tyto léky nepřinášejí uspokojivou odpověď, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Imraldi.

Přípravek Imraldi je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Imraldi zpomaluje poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Imraldi se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař dojde k názoru, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Imraldi podávat samostatně.

#### Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se poprvé objeví v dětství.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku pacienti mohou užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak pacienti dostanou k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy přípravek Imraldi.

#### 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 Imraldi se používá k léčbě ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak pacienti dostanou k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy přípravek Imraldi.

#### Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Imraldi se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Imraldi může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšení fyzických funkcí.

#### 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 ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémy s imunitním systémem organismu, které vedou ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Imraldi se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší, u kterých lokální léčba a fototerapie 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 např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Imraldi 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 nepřinesou uspokojivou odpověď, bude Vám podáván přípravek Imraldi.

#### Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Imraldi 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 tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Imraldi.

#### Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud u Vás tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Imraldi.

#### Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Imraldi tento zánět snižuje.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Imraldi používat**

### **Nepoužívejte přípravek Imraldi**

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
- 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 Imraldi se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Alergická reakce

- Jestliže máte **alergické reakce** s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrat', otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Imraldi a kontaktujte ihned svého lékaře.

### Infekce

- Jestliže máte nějakou **infekci**, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Imraldi na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Imraldi můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi parazity nebo bakteriemi, jiné oportunní infekce (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem) a sepse (otrava krve). Ve vzácných případech tyto infekce mohou být život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Imraldi.

### Tuberkulóza

- Protože u pacientů léčených přípravkem Imraldi byly hlášeny případy **tuberkulózy**, před zahájením léčby přípravkem Imraldi Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší připomínkové karty 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 hmotnosti, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

### Cestovní/opakovaně se vyskytující infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se endemicky vyskytují plísněvé infekce jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

### Virus hepatitidy 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. Přípravek Imraldi 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 jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Imraldi náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Imraldi. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás

vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

#### Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena **operace nebo stomatologický výkon**, sdělte, prosím, svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Imraldi. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Imraldi.

#### Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte **demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje izolační vrstvu okolo nervů)**, nebo jestliže se u Vás demyelinizační onemocnění, jako např. roztroušená skleróza, objeví, lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Imraldi. Pokud dostanete některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

#### Očkovací látka

- Během léčby přípravkem Imraldi nesmíte dostat určité **očkovací látky**, které obsahují oslabené, ale živé formy bakterií či virů způsobujících onemocnění. Prosíme, domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti dostali všechna naplánovaná očkování podle jejich věku před zahájením léčby přípravkem Imraldi. Pokud používáte přípravek Imraldi během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Imraldi v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

#### Srdeční selhání

- Pokud se u Vás vyskytuje mírné **srdeční selhávání** a jste léčen(a) přípravkem Imraldi, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda máte používat přípravek Imraldi.

#### Horečka, modřiny, 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 máte **modřiny** nebo snadno **krvácíte**, případně jste velmi **bledí**, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

#### Nádorové onemocnění

- U dětských i dospělých pacientů léčených přípravkem Imraldi nebo jinými blokátory TNFα byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů **rakoviny**. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku **lymfomu** (rakovina postihující mízní systém) a leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Imraldi, riziko onemocnění lymfomem, leukemií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících přípravek Imraldi pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin současně s přípravkem Imraldi.

- U pacientů léčených přípravkem Imraldi byly navíc pozorovány případy **rakoviny kůže nemelanomového typu**. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové plochy poškozené kůže nebo pokud stávající známky nebo plochy poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF $\alpha$  blokátorem, byly hlášeny i případy **jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy**. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF $\alpha$  vhodná.

#### Onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses

- Vzácně může vést léčba přípravkem Imraldi k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

#### **Děti a dospívající**

- Přípravek Imraldi nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Nepoužívejte 40 mg předplněnou injekční stříkačku, pokud se doporučují jiné dávky než 40 mg.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Imraldi**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Imraldi lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Imraldi nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinru nebo abatacept. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

#### **Těhotenství a kojení**

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Imraldi.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Přípravek Imraldi má 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 Imraldi lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Imraldi 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 Imraldi. Více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Imraldi může mít mírný vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Imraldi se může objevit pocit točení hlavy (závratě) a poruchy vidění.

#### **Přípravek Imraldi obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na 0,4 ml dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### 3. Jak se přípravek Imraldi používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Předplněná injekční stříkačka a předplněné pero přípravku Imraldi jsou k dispozici pouze jako dávka 40 mg. Proto není možné podávat předplněnou stříkačku a předplněné pero přípravku Imraldi pediatrickým pacientům, kteří vyžadují menší než plnou dávku 40 mg. Pokud se vyžaduje alternativní dávka, je zapotřebí použít jiné preparáty nabízející takovou možnost.

Přípravek Imraldi se podává injekčně pod kůži (subkutánně). Obvyklá dávka přípravku pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Imraldi pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Imraldi samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Imraldi nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

*Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti od 2 let, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 40 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí s entezopatickou artritidou

*Děti od 6 let a dospívající s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti od 6 let, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 40 mg jednou za dva týdny.

Dospělí pacienti s psoriázou

Obvyklý režim dávkování přípravku u dospělých s psoriázou je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. V léčbě přípravkem Imraldi musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti nebo dospívající s ložiskovou psoriázou

*Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg*

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Dospělí pacienti s hidradenitis suppurativa

Obvyklý režim dávkování u hidradenitis suppurativa je podání úvodní dávky 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následované dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce ve stejném dni) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař. Je doporučeno, abyste denně prováděl(a) na postižených místech antiseptické ošetření.

Dospívající s hidradenitis suppurativa od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jednou denně) následované dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později. Pokud Vaše odpověď na léčbu přípravkem Imraldi 40 mg jednou za dva týdny není dostatečná, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Dospělí pacienti s Crohnovou chorobou

Obvyklý režim dávkování u Crohnovy choroby je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg každý druhý týden, a to počínajíc o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího účinku odpovědi na léčbu, může Vám Váš lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), po níž následuje o dva týdny později dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a dále pak 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nevyvolá dostatečnou odpověď, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

*Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg*

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař zvýšit frekvenci dávkování léku až na 20 mg jednou týdně.

*Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší:*

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40 mg injekce v 1 dni nebo jako dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. V závislosti na tom, jak budete na léčbu odpovídat, může lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Dospělí pacienti s ulcerózní kolitidou

Obvyklá počáteční dávka přípravku Imraldi u dospělých s ulcerózní kolitidou je 160 mg (dávka může být podána jako čtyři 40 mg injekce v jenom dni nebo jako dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), o dva týdny později následuje dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a následně 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nevyvolá dostatečnou odpověď, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

##### *Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 80 mg podaných jako úvodní dávka (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaných dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

##### *Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 160 mg podaných jako úvodní dávka (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaných 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

#### Dospělí pacienti s neinfekční uveitidou

Obvyklá dávka přípravku u dospělých s neinfekční uveitidou je 80 mg (jako dvě injekce v jednom dni) v úvodní dávce, následovaných dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po podání úvodní dávky. Injekční aplikace přípravku Imraldi musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.

U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Imraldi může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Imraldi se může podávat i samostatně.

#### Děti a dospívající s chronickou neinfekční uveitidou ve věku od 2 let

##### *Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností do 30 kg*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

##### *Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

## **Způsob a cesta podání**

Přípravek Imraldi se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).  
Návod k použití je uveden v bodě 7.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Imraldi, než jste měl(a)**

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Imraldi častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Imraldi**

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 Imraldi**

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Imraldi přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po zastavení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, 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 i do 4 měsíců nebo i déle po poslední dávce přípravku Imraldi.

**Neprodleně vyhledejte lékařské ošetření, pokud se u Vás vyskytnou tyto příhody:**

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce;
- 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 se u Vás vyskytnou následující příhody:**

- známky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení;
- pocit slabosti nebo únavy;
- kašel;
- brnění;
- snížená citlivost;
- dvojité vidění;
- slabost horních nebo dolních končetin;
- otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány 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 nastudnutí, 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 gastroenteritidy);
- 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;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (pocit, že se s Vámi točí místnost);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- krevní podlitiny (tuhý otok se sraženou krví);
- 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;
- bolesti na hrudi;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí otok dotčené tkáně);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

**Méně časté** (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob):

- oportunní 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 mýzního systému (lymfom) a melanom (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění nazývané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční 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;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (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 oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;

- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolesti hlavy a vyrážku);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses);
- 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;
- zvýšení 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 laktát dehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátů 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 destiček v krvi.

**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 Imraldi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Imraldi 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 uchovávat jednotlivé předplněné injekční stříkačky přípravku Imraldi při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 31 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmut z lednice a ponechán při pokojové teplotě, stříkačka musí být použita do 31 dní nebo zlikvidována, a to i v situaci, kdy je vrácena zpět do lednice.

Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

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 Imraldi obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, kyselina jantarová, dinatrium-sukcinát, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, mannitol, polysorbát 20 a voda pro injekci.

### Jak přípravek Imraldi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako 0,4 ml čirého až opalizujícího a bezbarvého až světle hnědého roztoku.

Přípravek Imraldi se dodává v baleních obsahujících 1, 2, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček (sklo typu I), jehlu z nerezové oceli, pevný kryt jehly, pryžový píst, tyčku pístu, bezpečný štítek těla prstovou přírubu pro použití pacientem a 2, 2, 4 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem, které jsou přiloženy k příslušným balením.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nizozemsko

**Výrobce**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nizozemsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 78 79 37 53

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**România**

Ewopharma Romania SRL  
Tel: + 40 212 601 407

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Icepharma hf.  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

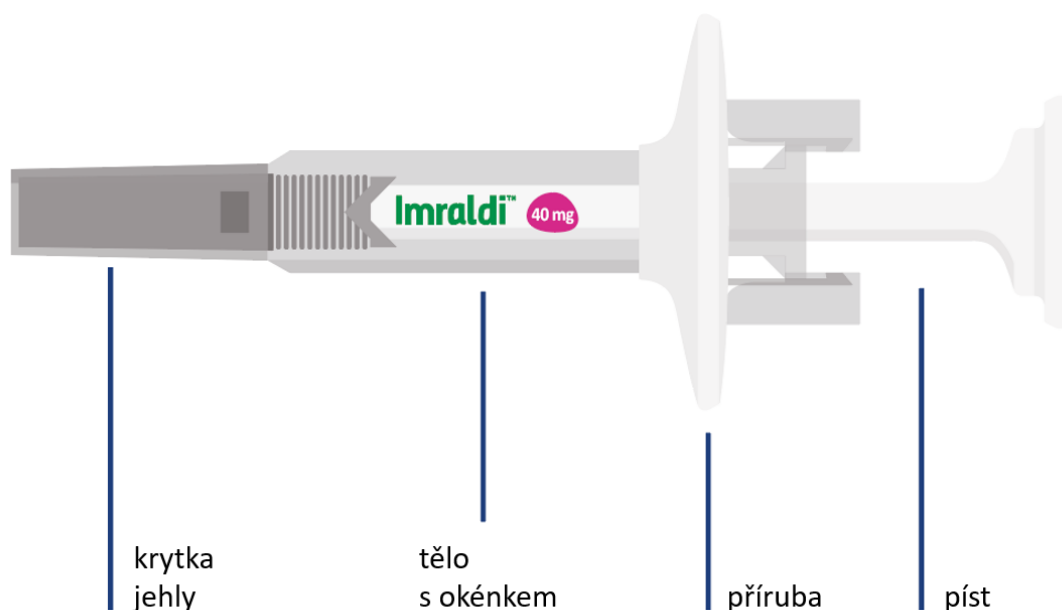
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Návod k použití

Pečlivě dodržujte tento návod k použití a brzy si vytvoříte zavedený postup pro podávání injekce s plnou jistotou.

- Před podáním injekce požádejte svého lékaře nebo zdravotní sestru, aby Vám ukázali, jak se používá předplněná injekční stříkačka. Lékař nebo zdravotní sestra si musí být jisti, že dokážete injekční stříkačku správně používat.

### Vaše jednodávková předplněná injekční stříkačka



Poté, co zatlačíte píst zcela dolů, se jehla zasune, aby nedošlo k poranění hrotem jehly.

### Péče o předplněnou injekční stříkačku

#### Uchovávání injekční stříkačky

- Injekční stříkačku uchovávejte v chladničce, ale chraňte ji před mrazem.
- Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce a chraňte před světlem.
- Uchovávejte injekční stříkačku mimo dohled a dosah dětí.

#### Likvidace injekční stříkačky

- Každou injekční stříkačku použijte pouze jednou. Injekční stříkačku nikdy nepoužívejte opakovaně.
- Použitou injekční stříkačku odhod'te do speciální nádoby podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

#### Upozornění

- Pokud Vám injekční stříkačka upadne s NASAZENOU krytkou, další použití injekční stříkačky je v pořádku. Pokud Vám injekční stříkačka upadne se SEJMUTOU krytkou, nepoužívejte ji. Jehla se mohla znečistit nebo poškodit.
- Poškozenou injekční stříkačku nepoužívejte.

## Péče o místo vpichu injekce

- Pro injekci vyberte ztukovatělou oblast  
Ztukovatělé oblasti, například břicho, jsou obecně nejlepšími místy pro vpich injekce. Ztukovatělé oblasti se snadněji sevřou prsty a jsou dobré pro správné zavedení jehly.
- Pokaždé použijte jiné místo vpichu  
Při výběru místa vpichu vyberte plochu, která nebyla nedávno použita, abyste se vyhnuli bolesti a modřinám.
- Pomalu stlačte píst  
Někdy mohou být rychlé injekce bolestivé. Pokud budete stlačovat píst injekční stříkačky pomalu, může to zvýšit pohodlí při podávání injekce.

## Jak podat injekci předplněnou injekční stříkačkou

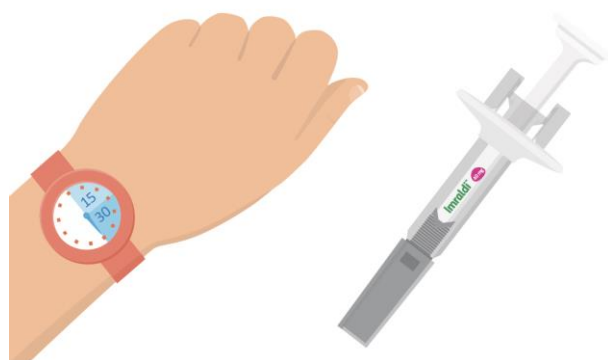
### 1. Připravte si potřebné pomůcky



Položte předplněnou injekční stříkačku a tampóny napuštěné alkoholem na čistý, suchý povrch.

- Nezapomeňte si omýt ruce!
- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

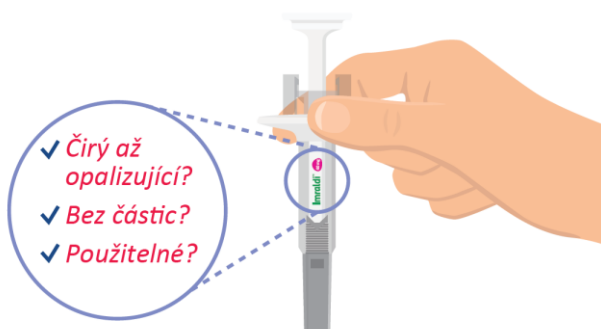
### 2. Počkejte 15–30 minut



Počkejte 15–30 minut než předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty, což pomůže snížit bolest při injekci.

- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

### 3. Zkontrolujte léčivý přípravek a dobu použitelnosti

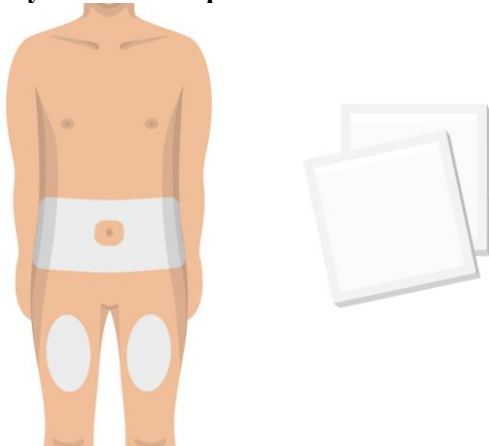


Vždy dbejte na to, aby léčivý přípravek byl čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý, neobsahoval částice a neměl prošlou dobu použitelnosti. Pokud léčivý přípravek nebude čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý, bude obsahovat částice nebo mít prošlou dobu použitelnosti, nepoužívejte ho.

Můžete v něm spatřit 1 nebo více bublin a to je v pořádku. Není žádný důvod k jejímu odstranění.

- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

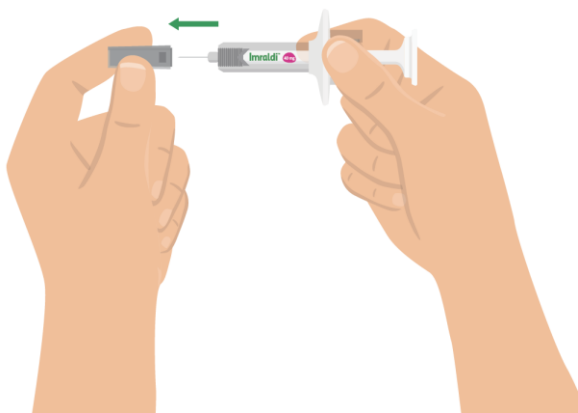
#### 4. Vyberte místo vpichu a očistěte kůži



Vyberte místo vpichu na svém těle. Nejlepší je břicho (s výjimkou plochy okolo pupku) nebo stehna. Očistěte místo vpichu tampónem napuštěným alkoholem. Před podáním injekce se tohoto místa nedotýkejte.

- Vyhýbejte se kůži, která je bolestivá, má modřiny, jizvy, loupe se nebo má červené skvrny.

#### 5. Stáhněte krytku jehly

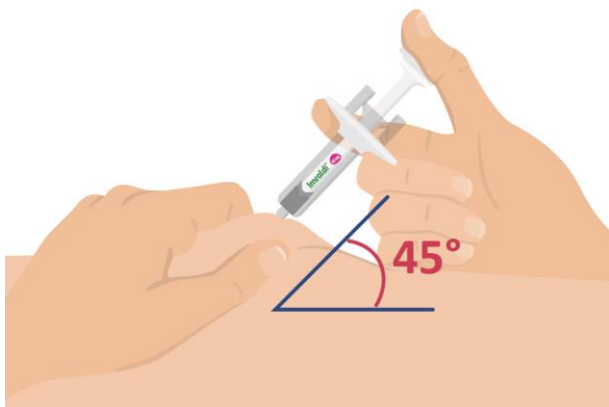


Opatrně stáhněte krytku jehly.

Je normální, když uvidíte, jak několik kapek tekutiny vyjde z jehly.

Pokud sejmete krytku jehly předtím, než budete připraveni k injekci, **nedávejte krytku jehly zpět**. Tím byste mohli jehlu ohnout či poškodit. Mohli byste se omylem bodnout nebo vyplýtvat léčivý přípravek.

## 6. Sevřete kůži prsty a zasuňte jehlu



Jemně sevřete kůži a zasuňte jehlu po celé délce v úhlu přibližně 45 stupňů.

## 7. Zatlačte píst po celé délce



Držte injekční stříkačku pevně a zatlačte píst zcela dolů. Pak zdvihněte palec a nechte jehlu zasunout zpět do těla injekční stříkačky.

## 8. Odstraňte injekční stříkačku a zlikvidujte ji

**Dávku jste obdrželi, pokud...**

- ✓ *Je jehla zatažená*
- ✓ *Tyčinka pístu došla zcela dolů*
- ✓ *Neunikl žádný lék (malá kapka nevadí)*



Vytáhněte injekční stříkačku z kůže.

Po injekci přípravku Imraldi si ověřte, že se jehla zasunula zpět a použitou injekční stříkačku neprodleně odhodte do speciální nádoby podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

- Nejste si jistí, zda jste dostali svoji dávku? Obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Imraldi 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 také obdrží připomínkovou kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Imraldi a během léčby tímto lékem. Mějte tuto připomínkovou kartu pacienta vždy při sobě během své léčby a po dobu 4 měsíců od poslední injekce přípravku Imraldi podané Vám (nebo Vašemu dítěti).
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se 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 Imraldi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Imraldi používat
3. Jak se přípravek Imraldi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Imraldi uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

#### **1. Co je přípravek Imraldi a k čemu se používá**

Přípravek Imraldi obsahuje léčivou látku adalimumab, lék, který ovlivňuje imunitní (obranný) systém těla.

Přípravek Imraldi je určen k léčbě

- revmatoidní artritidy,
- polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy
- entezopatické artritidy,
- ankylozující spondylitidy,
- axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy,
- psoriatické artritidy,
- psoriázy,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnovy choroby,
- ulcerózní kolitidy a
- neinfekční uveitidy.

Léčivá látka v přípravku Imraldi, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl.

Cílem adalimumabu je bílkovina nazývaná tumor nekrotizující faktor (TNF $\alpha$ ), která je přítomna ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění uvedených výše. Přípravek Imraldi navázáním se na TNF $\alpha$  snižuje zánětlivý proces při těchto onemocněních.

## Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tyto léky nepřinášejí uspokojivou odpověď, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Imraldi.

Přípravek Imraldi je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Imraldi zpomaluje poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Imraldi se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař dojde k názoru, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Imraldi podávat samostatně.

## Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se poprvé objeví v dětství.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku pacienti mohou užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak pacienti dostanou k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy přípravek Imraldi.

## 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 Imraldi se používá k léčbě ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak pacienti dostanou k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy přípravek Imraldi.

## Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Imraldi se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Imraldi může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšení fyzických funkcí.

## 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 ztlustění, 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 Imraldi se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Imraldi se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší, u kterých lokální léčba a fototerapie 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 např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Imraldi 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 nepřinesou uspokojivou odpověď, bude Vám podáván přípravek Imraldi.

#### Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Imraldi 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 tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Imraldi.

#### Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud u Vás tyto léky nepřinesou uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Imraldi.

#### Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Přípravek Imraldi se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Imraldi tento zánět snižuje.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Imraldi používat**

### **Nepoužívejte přípravek Imraldi**

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
- 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 Imraldi se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Alergická reakce

- Jestliže máte **alergické reakce** s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrat', otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Imraldi a kontaktujte ihned svého lékaře.

### Infekce

- Jestliže máte nějakou **infekci**, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Imraldi na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Imraldi můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi parazity nebo bakteriemi, jiné oportunní infekce (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem) a sepse (otrava krve). Ve vzácných případech tyto infekce mohou být život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Imraldi.

### Tuberkulóza

- Protože u pacientů léčených přípravkem Imraldi byly hlášeny případy **tuberkulózy**, před zahájením léčby přípravkem Imraldi Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší připomínkové karty 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 hmotnosti, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

### Cestovní/opakovaně se vyskytující infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se endemicky 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.

### Virus hepatitidy 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. Přípravek Imraldi 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 jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Imraldi náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Imraldi. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás

vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

#### Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena **operace nebo stomatologický výkon**, sdělte, prosím, svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Imraldi. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Imraldi.

#### Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte **demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje izolační vrstvu okolo nervů)**, nebo jestliže se u Vás demyelinizační onemocnění, jako např. roztroušená skleróza, objeví, lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Imraldi. Pokud dostanete některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

#### Očkovací látka

- Během léčby přípravkem Imraldi nesmíte dostat určité **očkovací látky**, které obsahují oslabené, ale živé formy bakterií či virů způsobujících onemocnění. Prosíme, domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti dostali všechna naplánovaná očkování podle jejich věku před zahájením léčby přípravkem Imraldi. Pokud používáte přípravek Imraldi během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Imraldi v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

#### Srdeční selhání

- Pokud se u Vás vyskytuje **mírné srdeční selhávání** a jste léčen(a) přípravkem Imraldi, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda máte používat přípravek Imraldi.

#### Horečka, modřiny, 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 máte **modřiny** nebo snadno **krvácíte**, případně jste velmi **bledí**, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

#### Nádorové onemocnění

- U dětských i dospělých pacientů léčených přípravkem Imraldi nebo jinými blokátory TNFα byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů **rakoviny**. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku **lymfomu** (rakovina postihující mízní systém) a leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Imraldi, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících přípravek Imraldi pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin současně s přípravkem Imraldi.

- U pacientů léčených přípravkem Imraldi byly navíc pozorovány případy **rakoviny kůže nemelanomového typu**. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové plochy poškozené kůže nebo pokud stávající známky nebo plochy poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF $\alpha$  blokátorem, byly hlášeny i případy **jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy**. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF $\alpha$  vhodná.

#### Onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses

- Vzácně může vést léčba přípravkem Imraldi k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

#### **Děti a dospívající**

- Přípravek Imraldi nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Nepoužívejte 40 mg předplněné pero, pokud se doporučují jiné dávky než 40 mg.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Imraldi**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Imraldi lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Imraldi nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinru nebo abatacept. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

#### **Těhotenství a kojení**

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Imraldi.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Přípravek Imraldi má 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 Imraldi lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Imraldi 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 Imraldi. Více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Imraldi může mít mírný vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Imraldi se může objevit pocit točení hlavy (závratě) a poruchy vidění.

#### **Přípravek Imraldi obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na 0,4 ml dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### 3. Jak se přípravek Imraldi používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Předplněná injekční stříkačka a předplněné pero přípravku Imraldi jsou k dispozici pouze jako dávka 40 mg. Proto není možné podávat předplněnou stříkačku a předplněné pero přípravku Imraldi pediatrickým pacientům, kteří vyžadují menší než plnou dávku 40 mg. Pokud se vyžaduje alternativní dávka, je zapotřebí použít jiné preparáty nabízející takovou možnost.

Přípravek Imraldi se podává injekčně pod kůži (subkutánně). Obvyklá dávka přípravku pro dospělé pacienti s revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Imraldi pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Imraldi samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Imraldi nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

*Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti od 2 let, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 40 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí i s entezopatickou artritidou

*Děti od 6 let a dospívající s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti od 6 let, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučená dávka přípravku Imraldi je 40 mg jednou za dva týdny.

Dospělí pacienti s psoriázou

Obvyklý režim dávkování přípravku u dospělých s psoriázou je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě 40 mg injekce v jednom dni), následované dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. V léčbě přípravkem Imraldi musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s ložiskovou psoriázou

*Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg*

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.

*Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Dospělí pacienti s hidradenitis suppurativa

Obvyklý postup dávkování u hidradenitis suppurativa je podání úvodní dávky 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě 40 mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následované dávkou 80 mg (jako dvě 40 mg injekce v jednom dni) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař. Je doporučeno, abyste denně prováděl(a) na postižených místech antiseptické ošetření.

Dospívající s hidradenitis suppurativa od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučené dávkování přípravku Imraldi je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jednou denně) následované dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později. Pokud tato dávka nevyvolá dostatečnou odpověď na léčbu přípravkem Imraldi 40 mg jednou za dva týdny, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Dospělí pacienti s Crohnovou chorobou

Obvyklý režim dávkování u Crohnovy choroby je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg každý druhý týden, a to počínajíc o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího účinku odpovědi na léčbu, může Vám Váš lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (buď jako čtyři 40 mg injekce v jednom dni nebo dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), po níž následuje o dva týdny později dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a dále pak 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nevyvolá dostatečnou odpověď, může Vám lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

*Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg*

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař zvýšit frekvenci dávkování léku až na 20 mg jednou týdně.

*Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší:*

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40 mg injekce v 1 dni nebo jako dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. V závislosti na tom, jak budete na léčbu odpovídat, může lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Dospělí pacienti s ulcerózní kolitidou

Obvyklá počáteční dávka přípravku Imraldi u dospělých s ulcerózní kolitidou je 160 mg (dávka může být podána jako čtyři 40 mg injekce v jenom dni nebo jako dvě 40 mg injekce za den ve dvou po sobě následujících dnech), o dva týdny později následuje dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a následně 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nevyvolá dostatečnou odpověď, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

#### Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

##### *Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 80 mg podaných jako úvodní dávka (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaných dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

##### *Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 160 mg podaných jako úvodní dávka (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaných 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

#### Dospělí pacienti s neinfekční uveitidou

Obvyklá dávka přípravku u dospělých s neinfekční uveitidou je 80 mg (jako dvě injekce v jednom dni) v úvodní dávce, následovaných dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po podání úvodní dávky. Injekční aplikace přípravku Imraldi musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.

U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Imraldi může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Imraldi se může podávat i samostatně.

#### Děti a dospívající s chronickou neinfekční uveitidou ve věku od 2 let

##### *Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností do 30 kg*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

##### *Děti od 2 let a dospívající s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší*

Obvyklá dávka přípravku Imraldi je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Imraldi se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí). Návod k použití je uveden v bodě 7.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Imraldi, než jste měl(a)**

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Imraldi častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Imraldi**

Pokud si zapomenete podat injekci, měl(a) byste si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný ten den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Imraldi**

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Imraldi přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po zastavení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, 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 i do 4 měsíců nebo i déle po poslední dávce přípravku Imraldi.

**Neprodleně vyhledejte lékařské ošetření, pokud se u Vás vyskytnou tyto příhody:**

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce;
- 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 se u Vás vyskytnou následující příhody:**

- známky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení;
- pocit slabosti nebo únavy;
- kašel;
- brnění;
- snížená citlivost;
- dvojité vidění;
- slabost horních nebo dolních končetin;
- otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány 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 gastroenteritidy);
- 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;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (pocit, že se s Vámi točí místnost);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- krevní podlitiny (tuhý otok se sraženou krví);
- 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;
- bolesti na hrudi;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí otok dotčené tkáně);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

**Méně časté** (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob):

- oportunní 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 mízního systému (lymfom) a melanom (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění nazývané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční 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;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (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 oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;

- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolesti hlavy a vyrážku);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses);
- 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;
- zvýšení 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 laktát dehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátů 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 destiček v krvi.

## 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 Imraldi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Imraldi 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 uchovávat jednotlivé předplněné pero přípravku Imraldi při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 31 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmut z lednice a ponechán při pokojové teplotě, pero musí být použito do 31 dní nebo zlikvidováno, a to i v situaci, kdy je vráceno zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba jej znehodnotit.

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 Imraldi obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, kyselina jantarová, dinatrium-sukcinát, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, mannitol, polysorbát 20 a voda pro injekci.

### Jak přípravek Imraldi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako 0,4 ml čirého až opalizujícího a bezbarvého až světle hnědého roztoku.

Přípravek Imraldi se dodává v baleních obsahujících 1, 2, 4 nebo 6 předplněných per pro použití pacientem, které obsahuje předplněnou injekční stříkačku (sklo typu I), jehlu z nerezové oceli, pevný kryt jehly, pryžový píst a 2, 2, 4 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem, které jsou přiloženy k příslušným balením.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

**Výrobce**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nizozemsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 78 79 37 53

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**România**

Ewopharma Romania SRL

Tel: + 40 212 601 407

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

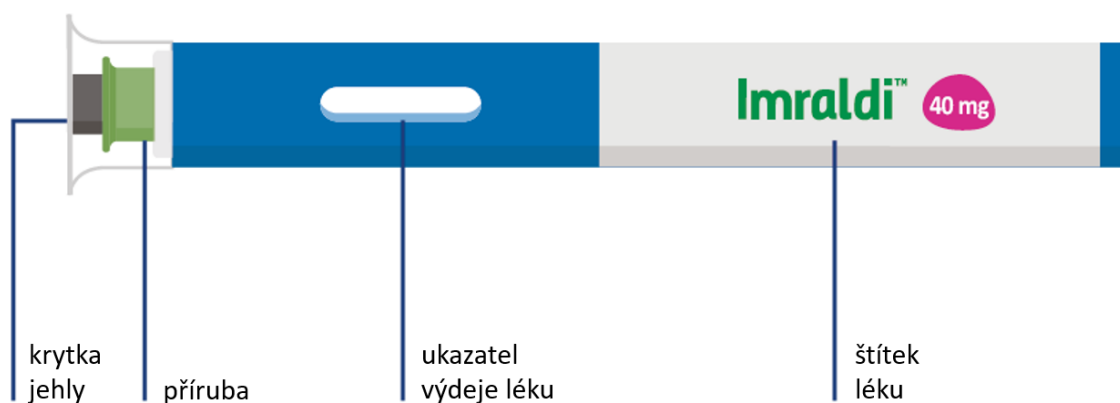
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Návod k použití

Pečlivě dodržujte tento návod k použití a brzy si vytvoříte zavedený postup pro podávání injekce s plnou jistotou.

- Před podáním injekce požádejte svého lékaře nebo zdravotní sestru, aby Vám ukázali, jak se používá předplněné pero. Lékař nebo zdravotní sestra si musí být jisti, že dokážete předplněné pero správně používat.

### Vaše jednodávkové předplněné pero



### Na předplněném peru není žádné tlačítko.

Jehla je skryta pod zelenou přírubou. Poté, co přitisknete předplněné pero pevně ke kůži, dojde automaticky k aplikaci léčiva.

### Péče o předplněné pero

#### Uchovávání pera

- Pero uchovávejte v chladničce, ale chraňte je před mrazem.
- Uchovávejte pero v krabičce a chraňte před světlem.
- Uchovávejte pero mimo dohled a dosah dětí.

#### Likvidace pera

- Každé pero použijte pouze jednou. Pero nikdy nepoužívejte opakovaně.
- Použité pero odhod'te do speciální nádoby podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

#### Upozornění

- Pokud Vám pero upadne s NASAZENOU krytkou, další použití pera je v pořádku. Pokud Vám pero upadne se SEJMUTOU krytkou, nepoužívejte jej. Jehla se mohla znečistit nebo poškodit.
- Poškozené pero nepoužívejte.

## Péče o místo vpichu injekce

- Pro injekci vyberte ztukovatělou oblast  
Ztukovatělé oblasti, například břicho, jsou obecně nejlepšími místy pro vpich injekce. Ztukovatělé oblasti jsou dobré pro správné zavedení jehly.
- Pokaždé použijte jiné místo vpichu  
Při výběru místa vpichu vyberte plochu, která nebyla nedávno použita, abyste se vyhnuli bolesti a modřinám.

## Jak podat injekci předplněným perem

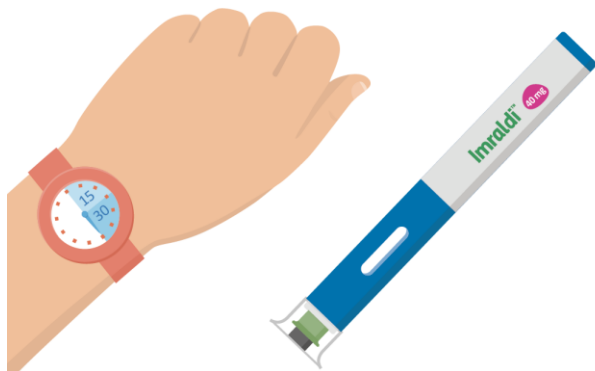
### 1. Připravte si potřebné pomůcky



Položte předplněné pero a tampóny napuštěné alkoholem na čistý, suchý povrch.

- Nezapomeňte si omýt ruce!
- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

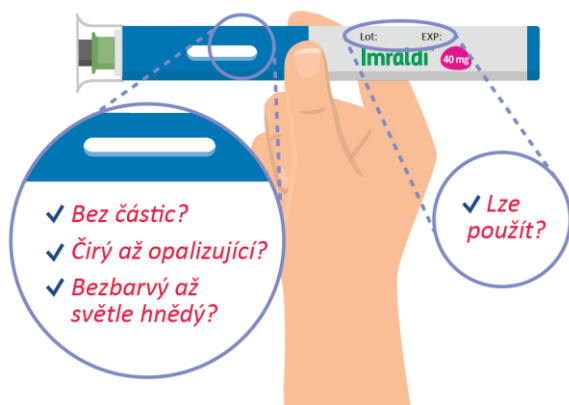
### 2. Počkejte 15–30 minut



Počkejte 15–30 minut než předplněné pero dosáhne pokojové teploty, což pomůže snížit bolest při injekci.

- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

### 3. Zkontrolujte léčivý přípravek a dobu použitelnosti

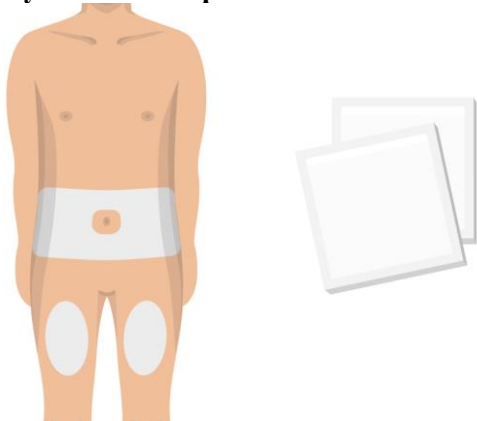


Vždy dbejte na to, aby léčivý přípravek byl čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý, neobsahoval částice a neměl prošlou dobu použitelnosti. Pokud léčivý přípravek nebude čirý až opalizující, bezbarvý až světle hnědý, bude obsahovat částice nebo mít prošlou dobu použitelnosti, nepoužívejte ho.

Můžete v něm spatřit 1 nebo více bublin a to je v pořádku. Není žádný důvod k jejímu odstranění.

- Krytku zatím ještě neodstraňujte!

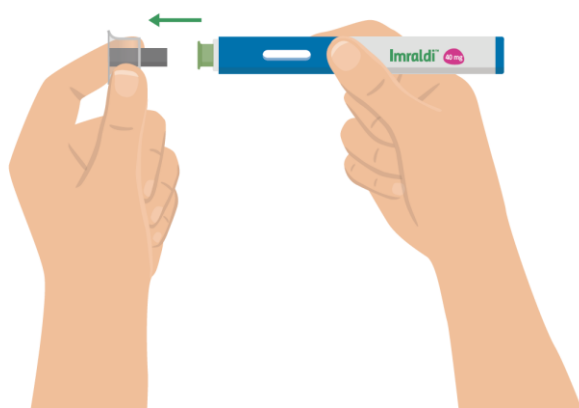
#### 4. Vyberte místo vpichu a očistěte kůži



Vyberte místo vpichu na svém těle. Nejlepší je břicho (s výjimkou plochy okolo pupku) nebo stehna. Očistěte místo vpichu tampónem napuštěným alkoholem. Před podáním injekce se tohoto místa nedotýkejte.

- Vyhýbejte se kůži, která je bolestivá, má modřiny, jizvy, loupe se nebo má červené skvrny.

#### 5. Stáhněte průhlednou krytku jehly



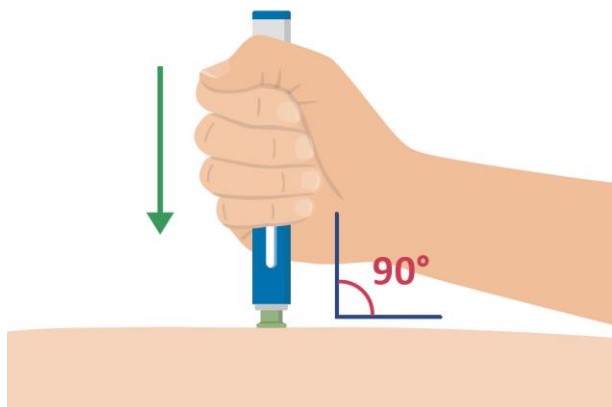
Opatrně stáhněte průhlednou krytku jehly s kovovým středem z pera.

Je normální, když uvidíte, jak několik kapek tekutiny vyjde z jehly.

Pokud sejmete krytku jehly předtím, než budete připraveni k injekci, **nedávejte krytku jehly zpět.**

Tím byste mohli jehlu ohnout či poškodit. Mohli byste se omylem bodnout nebo vyplýtvat léčivý přípravek.

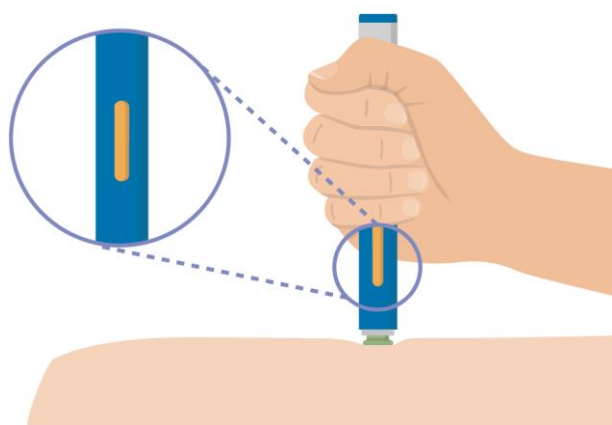
**6. Umístěte zelenou přírubu, přitlačte a držte**



Umístěte zelenou přírubu kolmo (90 °) na kůži a pevně přitlačte celé předplněné pero dolů.

- Jakmile přitlačíte, injekce začíná. Můžete slyšet 1. cvaknutí.

**7. Stále držte přitlačené**



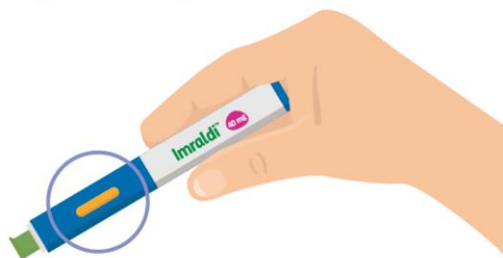
Držte pero přitlačené ke kůži, dokud žlutý indikátor nevyplní ukazatel výdeje léku a nepřestane se pohybovat.

- O několik sekund později můžete slyšet 2. cvaknutí.

**8. Potvrďte dokončení a zlikvidujte**

**Dávku jste obdrželi, pokud...**

- ✓ *Celý ukazatel je žlutý*
- ✓ *Neunikl žádný lék  
(malá kapka nevadí)*



Po injekci přípravku Imraldi si ověřte, že je celý ukazatel výdeje léku žlutý. Použité pero neprodleně odhod'te do speciální nádoby podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

- Nejste si jistí, zda jste dostali svoji dávku? Obrat'te se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.