

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s jednou dávkou o objemu 0,4 ml obsahuje 40 mg adalimumabu.

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero s jednou dávkou o objemu 0,4 ml obsahuje 40 mg adalimumabu.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Yuflyma v kombinaci s methotrexátem je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatickými přípravky včetně methotrexátu nebyla dostatečná,
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Yuflyma 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 Yuflyma 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 (DMARD) nebyla dostatečná. Při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případě, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné, může být přípravek Yuflyma podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl ověřován u pacientů mladších 2 let.

Entezopatická artritida

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

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

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

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Přípravek Yuflyma 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 MR), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA) nebo je netolerují.

Psoriatická artritida

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Yuflyma 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 Yuflyma je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých reakce na 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.

Uveitida

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

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Přípravek Yuflyma je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na 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 Yuflyma 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 Yuflyma má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Yuflyma indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Yuflyma před jejím zahájením konzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Yuflyma musí být vybaveni speciální informační kartičkou.

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

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

Dávkování

Revmatoidní artritida

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

Během léčby přípravkem Yuflyma se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či,(NSAID), 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 Yuflyma 40 mg podávaným jednou za dva týdny, může u těchto pacientů prospět zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dostupná data naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování.

Přerušení léčby

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

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

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

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

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

Psoriáza

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Doporučená úvodní dávka u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dni 1 (podaná jako čtyři injekce 40 mg v jeden den nebo jako dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě jdoucí 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 Yuflyma pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou je 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. Je-li zapotřebí rychlejší odpověď na léčbu, lze podávat 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, podávaná subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient používání přípravku Yuflyma ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Yuflyma opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

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

Někteří pacienti, u nichž odpověď na léčbu přípravkem Yuflyma 40 mg podaným jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg přípravku Yuflyma 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 Yuflyma 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 jdoucích 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 doporučeními pro klinickou praxi.

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

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 2–8 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné přípravek vysadit.

Uveitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Yuflyma u dospělých pacientů s uveitidou je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. Zkušenosti se zahájením léčby samotným adalimumabem jsou omezené. Terapii přípravkem Yuflyma lze zahájit v kombinaci s kortikosteroidy nebo jinými nebiologickými imunomodulačními látkami. Dávku současně

podávaných kortikosteroidů je možno v souladu s klinickou praxí začít snižovat dva týdny po zahájení terapie přípravkem Yuflyma.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

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

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

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

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

Tělesná hmotnost	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. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, musí být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

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

Entezopatická artritida

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

Tabulka 2. Dávka přípravku Yuflyma u pacientů s entezopatickou artritidou

Tělesná hmotnost	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

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

Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

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

Tělesná hmotnost	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	Počáteční dávka 20 mg následně po týdnu se podá dávka 20 mg a poté se podává dávka 20 mg každý druhý týden
≥ 30 kg	Počáteční dávka 40 mg následně po týdnu se podá dávka 40 mg a poté se podává dávka 40 mg každý druhý týden

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

Je-li léčba adalimumabem indikována opětovně, 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 u adalimumabu. Dávkování adalimumabu u těchto pacientů bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

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

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

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

Tabulka 4. Dávka adalimumabu u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Tělesná hmotnost	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4
< 40 kg	40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2 Je-li zapotřebí rychlejší odpověď (s tím, že vyšší indukční dávka může zvýšit riziko nežádoucích účinků), lze použít dávku: 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 Je-li zapotřebí rychlejší odpověď (s tím, že vyšší indukční dávka může zvýšit riziko nežádoucích účinků), lze použít dávku: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	40 mg jednou za dva týdny

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování:

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

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

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

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

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

Tabulka 5. Dávka přípravku Yuflyma u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou

Tělesná hmotnost	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4*
< 40 kg	80 mg v týdnu 0 (podáváno jako jedna injekce 80 mg) a 40 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 40 mg)	40 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	160 mg v týdnu 0 (podáváno jako dvě injekce 80 mg jednou denně nebo jedna injekce 80 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a 80 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 80 mg)	80 mg jednou za dva týdny

* Pediatričtí pacienti, kteří dosáhnou během léčby přípravkem Yuflyma 18 let, by měli nadále používat předepsanou udržovací dávku.

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

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

Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

Tabulka 6. Dávka přípravku Yuflyma u pediatrických pacientů s uveitidou

Tělesná hmotnost	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 Yuflyma 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.

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

Způsob podání

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

Přípravek Yuflyma je k dispozici v dalších silách a typech balení

4.3 Kontraindikace

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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 infekci může stoupat při porušené funkci plic. Pacienti musí být proto pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekci včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Yuflyma.

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

Léčba přípravkem Yuflyma 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, kokcidioiodomykóza, nebo blastomykóza, má být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Yuflyma je tě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Yuflyma k rozvoji nové infekce, mají být pečlivě sledováni a mají podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Yuflyma 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 Yuflyma 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 zakončení.

Tuberkulóza

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

Před zahájením léčby přípravkem Yuflyma 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, dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a dřívější nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření (tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku), přičemž se lze řídit místními doporučeními. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v informační kartičce 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 Yuflyma nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsanych 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 antituberkulózní profylaxe započata ještě před zahájením léčby přípravkem Yuflyma a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití antituberkulózní profylaxe je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Yuflyma 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 příprvkem Yuflyma nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání/snížení tělesné hmotnosti, mírné zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

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

U pacientů, u nichž se rozvinou příznaky, jako je horečka, malátnost, úbytek hmotnosti, pocení, kašel, dyspnoe nebo plicní infiltráty či jiné závažné systémové onemocnění s nebo bez doprovodného šoku, je třeba pomýšlet na možnost invazivní plísňové infekce; používání přípravku Yuflyma 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 antagonisty TNF včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými přenašeči tohoto viru (tj. mají pozitivní nález povrchového antigenu). Některé z případů byly fatální. Pacienti musí být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započatím léčby přípravkem Yuflyma. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitidy B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou této nemoci.

Přenašeči HBV vyžadující léčbu přípravkem Yuflyma mají být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či příznaků aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje, vypovídající o léčbě pacientů, přenašečů HBV, kombinaci antagonisty TNF a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Yuflyma 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 exacerpace klinických symptomů nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillainova-Barrého syndromu. Předepisující lékaři musí opatrně zvážit použití přípravku Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 antagonisty TNF hlášeny případy leukémie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukémie a jiných maligních onemocnění.

V postmarketingovém období byly u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (≤ 18 let při zahájení léčby), 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, spojené 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 přípravku Yuflyma je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Yuflyma vyloučit (viz bod 4.8).

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by léčba adalimumabem dále pokračovala i u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Yuflyma 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 terapií PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Yuflyma. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně adalimumabu, 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 chorobou plicní (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 antagonisty TNF u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku silného kouření.

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, kteří mají zvýšené riziko dysplazie nebo karcinomu tlustého střeva (například pacienti s dlouhodobou ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou) nebo pacienti s anamnézou dysplazie či karcinomu tlustého střeva, mají

být v pravidelných intervalech před zahájením léčby a v průběhu onemocnění vyšetření. Součástí vyšetření má být (podle místních směrnic) kolonoskopie a biopsie.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. 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 Yuflyma 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 23složkovou pneumokokovou vakcínu a tříložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

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

Pacienti léčení přípravkem Yuflyma mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, které byly *in utero* adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, která byla matce v průběhu 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 Yuflyma podávat s opatrností. Přípravek Yuflyma 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 Yuflyma ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Yuflyma 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 Yuflyma vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Yuflyma nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARD 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 přípravky DMARD (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje s ohledem na možné zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí a jiných potenciálních farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Operace

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 Yuflyma, 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 ciotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že adalimumab nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Viz bod Očkování výše.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,4ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adalimumab byl ověřován 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 adalimumab s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARD nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat adalimumab s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARD 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 používání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Yuflyma.

Těhotenství

Z velkého počtu přibližně 2100 do konce gravidity prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1500 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. U sekundárních cílových parametrů (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 negativně ovlivněna metodickými omezeními studie, například malou velikostí sledované populace a absencí randomizace.

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 α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být podáván 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, která byla matka v průběhu těhotenství podána.

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 imunoglobulinu G probíhá jeho proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze přípravek Yuflyma 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 Yuflyma má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Yuflyma 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. Pivovní 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 cest dýchacích a sinusitida), reakce v místě injekce (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolest hlavy a muskuloskeletální bolest.

U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. TNF antagonisté jako adalimumab ovlivňují imunitní systém, a jejich užití může zhoršovat 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 leukémie, lymfomů a HSTCL).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, 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 dále: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) 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

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)

	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální myotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida ¹⁾
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie ¹⁾
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom ¹⁾ , karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) ¹⁾ , Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie,
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitida

	Vzácné	Anafylaxe ¹⁾
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení hladiny 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	Parestzie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda ¹⁾ , třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillainův-Barrého syndrom) ¹⁾
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 ¹⁾ , arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromoflebitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie, ¹⁾ intersticiální plicní onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek ¹⁾
	Vzácné	Plicní fibróza ¹⁾
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Krvácení z gastrointestinálního traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva ¹⁾
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení hladin jaterních enzymů
	Méně časté	Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení hladiny bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B ¹⁾ , autoimunní hepatitida ¹⁾
	Není známo	Selhání jater ¹⁾
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka (včetně exfoliativního vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) ¹⁾ , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie ¹⁾ , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení

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

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

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

¹⁾ včetně údajů ze spontánního hlášení

²⁾ Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hladiny 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 vpichu

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

Infekce

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

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

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých i pediatrických pacientů s adalimumabem byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná nebo mimoplicní histoplasmóza, blastocystóza, kokcidiodomykóza, 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 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

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

s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5291 pacientů a 3444 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 1000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se dlaždicobuněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1000 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 1000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1000 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 1000 pacientoroků léčby. Spontánně hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,3 na 1000 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 v týdnu 24 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 ≥ 3 x ULN u 2,6 % (5 ze 192) pacientů, z nichž 4 byli vystaveni současné léčbě imunosupresiv.

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

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

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

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

V kontrolované klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou (n=93), která hodnotila účinnost a bezpečnost udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny (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 ≥ 3 x 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 hodnotících léčbu Crohnovy choroby u dospělých byl pozorován vyšší výskyt malignit a závažných infekcí při kombinaci adalimumabu s azathioprinem/6merkaptopurinem než u adalimumabu samotného.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Yuflyma 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 indukovanou nebo regulovanou TNF, včetně změn v hladinách adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC50 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 α . Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo zhojení sliznic 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 vpichu byla u adalimumabu 40 mg/0,4 ml hodnocena ve dvou randomizovaných, jednoduše zaslepených studiích s aktivní kontrolou a překřížením léčby

Ve studii RA I bylo hodnoceno 271 pacientů starších 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhalo nejméně jedno chorobu modifikující antirevmatikum a methotrexát v dávkách 12,5 – 25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyl dostatečně účinný, a to 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 starších 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhalo nejméně jedno chorobu modifikující antirevmatikum. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnech mezi nimi, nebo bylo podáváno stále placebo – jednou týdně po stejné období. 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 starší 18 let 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 léčivé 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 starší 18 let. 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 nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii RA V bylo hodnoceno 799 dospělých pacientů s aktivní, středně těžkou až těžkou 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.

Ve studiích RA IV a VII bylo hodnoceno 60 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou starších 18 let. Zařazení pacienti buď aktuálně užívali adalimumab 40 mg/0,8 ml a hodnotili průměrnou bolest v místě vpichu injekce na úrovni nejméně 3 cm (na škále VAS 0–10 cm), nebo dosud žádné biofarmakum nedostávali a zahájili léčbu adalimumabem 40 mg/0,8 ml. Pacienti byli randomizováni a dostali jednu dávku adalimumabu 40 mg/0,8 ml nebo adalimumabu 40 mg/0,4 ml, po níž následovala v další dávce jedna injekce druhého typu.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 v týdnu 24 nebo 26. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v týdnu 52 zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života. Primárním cílovým parametrem ve studiích RA VI a VII byla bolest v místě vpichu bezprostředně po injekci, měřená na stupnici 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 ^{a**}		Studie RA II ^{a**}		Studie RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 měsíců	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 měsíců	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 měsíců	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

^a Studie RA I za 24 týdnů, studie RA II za 26 týdnů a studie RA III za 24 a 52 týdnů

^b adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

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

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

V otevřené návazné fázi studie RA III 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 ve stejné léčbě 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 (79,0 %) 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 týdnu 52 a odpověď přetrvávala i v týdnu 104 (viz tabulka 9).

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

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

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

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem + methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

V otevřené návazné 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 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinovaná terapie adalimumabem a methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska utlumení choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď ve dvou monoterapeutických ramenech byla podobná ($p = 0,447$). Ze 342 pacientů, kteří se účastnili otevřené prodloužené fáze studie a byli randomizováni k léčbě adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, dokončilo 10 let léčby adalimumabem 171 pacientů. Z nich po 10 letech dosáhlo remise 109 pacientů (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 progresa 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 návazné fázi RA studie 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 hladiny mTSS. Po 10 letech bylo 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. U 40 z nich se neprokázala progresie strukturálního poškození (změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem).

Tabulka 9
Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týden	Placebo/ MTX- adalimumab/ MTX (95% interval spolehlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre eroze	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a methotrexát

^b 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly mezi methotrexátem a adalimumabem ve změně skóre.

^c na základě analýzy pořadí

^d 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
Průměrné radiografické změny v týdnu 52 ve studii RA V

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

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

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem + methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez 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 střední 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 kombinací adalimumab + methotrexát. 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 posuzovány indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním cílovým parametrem pv týdnů 52 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 týdnů 52. Tyto poznatky jsou podporovány i výsledky dotazníku SF 36 u všech dávek/režimů adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením celkového skóre za fyzické komponenty (PCS) a statisticky významným zlepšením skóre bolesti a vitality při podávání 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 pacientů, kteří dosáhli zlepšení fyzických funkcí a pokračovali 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 fyzické komponenty v dotazníku SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinované léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem či adalimumabem v týdnů 52, a tento rozdíl se udržel až do týdne 104. Mezi 250 pacienty, kteří dokončili otevřenou návaznou studii RA V, bylo po dobu 10 let léčby zachováno zlepšení fyzických funkcí.

Bolest v místě injekce

U spojených dat z překřížených studií RA VI a VII byl u bolesti v místě injekce bezprostředně po podání přípravku pozorován statisticky významný rozdíl mezi adalimumabem 40 mg/0,8 ml a adalimumabem 40 mg/0,4 ml (průměrný VAS 3,7 cm versus 1,2 cm, stupnice 0–10 cm, $P < 0,001$). To představovalo mediánovou hodnotu 84% snížení bolesti v místě injekce.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Adalimumab 40 mg byl podáván každý druhý týden 393 pacientům ve dvou randomizovaných, 24týdenních, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích 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). 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. Účastníci ($n=215$, 54,7 %), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS 20, byli předčasně zařazeni do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávali subkutánně 40 mg adalimumabu a byli poté v dvojitě zaslepených statistických analýzách považováni za neodpovídající na léčbu.

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 týdnů 2 a přetrvávala až do týdne 24 (tabulka 12).

Tabulka 12
Účinné odpovědi v placebem kontrolovaných studiích s ankylozující spondylitidou – studie AS I
Redukce symptomů

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

***,** Statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem v týdnech 2, 12 a 24

^a Stanovení stupně ankylozující spondylitidy (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

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

Studie nr-axSpA I

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

Ve výchozím stavu bylo třicet tři pacientů (18 %) současně léčeno chorobu modifikujícími antirevmatiky a 146 (79 %) pacientů bylo léčeno NSA. Po dvojitě zaslepeném období následovala

otevřená fáze, během níž byl pacientům podáván adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 144 týdnů. Výsledky v týdnu 12 prokázaly statisticky signifikantní zlepšení známek aktivní nr-axSpA u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s placebem (tabulka 13).

Tabulka 13
Účinnost u placebem kontrolované studie nr-axSpA I

Dvojitě zaslepení – odpovědi v týdnu 12	Placebo n = 94	Adalimumab n = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS – částečná remise	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS – neaktivní onemocnění	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MR – sakroiliakální klouby ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MR – páteř ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d střední změna od zahájení léčby

^e n=91 placebo a n=87 adalimumab

^f high sensitivity C-reaktivní protein (mg/l)

^g n=73 placebo a n=70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo a adalimumab

^j n=82 placebo a n=85 adalimumab

***, **, * Statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ a $< 0,05$ (v uvedeném pořadí), pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem.

V otevřené prodloužené fázi studie se zlepšení příznaků při léčbě adalimumabem udrželo do týdne 156.

Inhibice zánětu

U pacientů léčených adalimumabem do týdne 156, resp. týdne 104, bylo udrženo významné zlepšení známek zánětu měřených dle hs-CRP a MR 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 oproti placebu v celkovém skóre HAQ-S a ve skóre tělesných funkcí (PCS) dotazníku SF-36, a to od zahájení léčby do týdne 12. Během otevřené prodloužené fáze se zlepšení kvality života a tělesných funkcí udrželo do týdne 156.

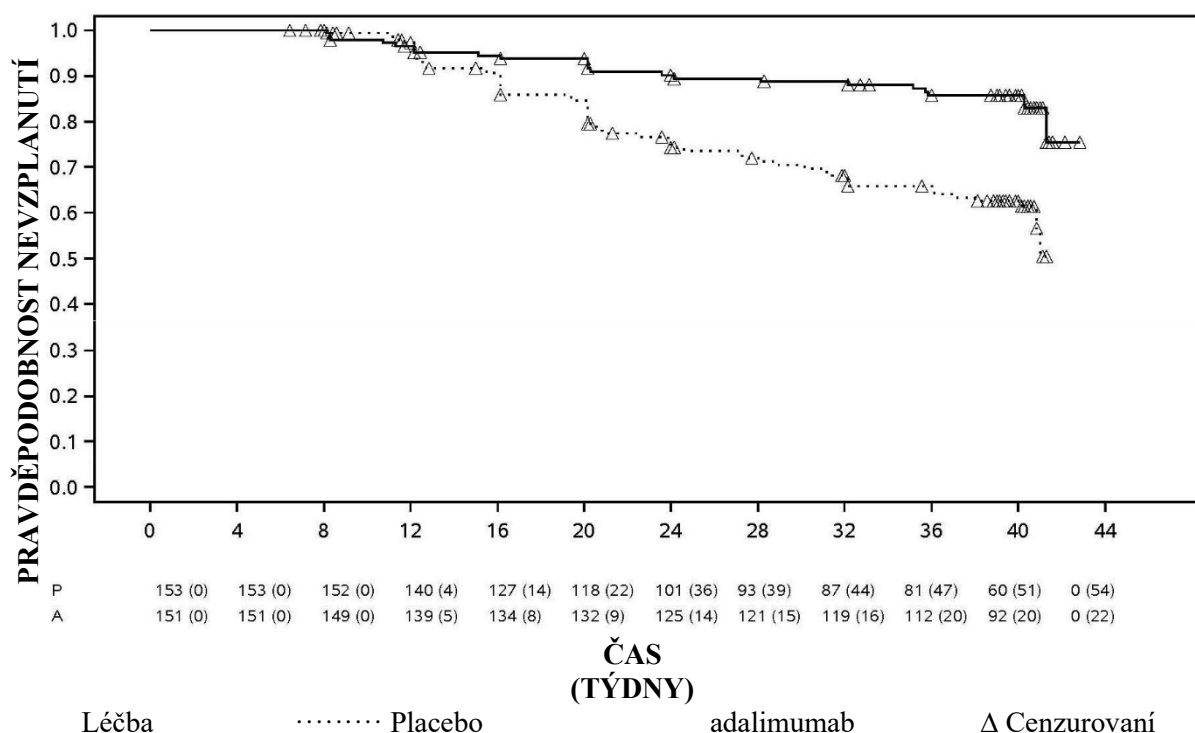
Studie nr-axSpA II

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

Tito pacienti měli také objektivní průkaz zánětu sakroiliakálních kloubů nebo páteře na MR nebo zvýšenou hladinu hs-CRP. Pacienti, kteří dostáli trvalé remise po dobu nejméně 12 týdnů ($n=305$) ($ASDAS < 1,3$ v týdnech 16, 20, 24 a 28) během otevřené fáze, byli pak randomizováni buď na pokračování léčby adalimumabem 40 mg každé 2 týdny ($n=152$), nebo na placebo ($n=153$) po dobu dalších 40 týdnů ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi (celková doba trvání studie 68 týdnů). Pacienti, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojitě zaslepené fáze, mohli dostávat záchrannou léčbu adalimumabem 40 mg každé 2 týdny 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 adalimumabem nedošlo ke vzplanutí onemocnění během dvojitě 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 = adalimumab (počet s rizikem (vzplanutí)).

Z 68 pacientů ve skupině přiřazené do vysazení léčby, u kterých došlo ke vzplanutí, 65 dokončilo 12 týdnů úlevové terapie adalimumabem, z toho 37 (56,9 %) znovu dosáhlo remise ($ASDAS < 1,3$) po 12 týdnech od obnovení otevřené léčby.

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

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

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

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS

^b Výchozím stavem se rozumí stav při zahájení léčby s odslepenou medikací, kdy mají pacienti aktivní onemocnění.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Částečné vzplanutí je ASDAS $\geq 1,3$, ale $< 2,1$ při dvou návštěvách po sobě

***, ** Statisticky signifikantní při $p < 0,001$ a $< 0,01$ (v uvedeném pořadí), pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem.

Psoriatická artritida

Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden byl studován u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní psoriatickou artritidou 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 antiflogistika 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 návazné studie, kdy používali 40 mg adalimumabu každé 2 týdny.

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)

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

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

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

N/A neuplatňuje se

ACR odpověď ve studii PsA I byla obdobná při současné léčbě methotrexátem jako odpověď bez ACR odpovědi přetrvávaly v otevřené návazné studii po dobu 136 týdnů.

Radiografické změny byly posuzovány ve studiích s psoriatickou artritidou. Rentgenové snímky rukou, zápěstí a nohou byly pořízeny při zahájení léčby a v týdnu 24 dvojité zaslepeného období, kdy pacienti používali adalimumab nebo placebo, a v týdnu 48, kdy všichni pacienti dostávali otevřeně 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).

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

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

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti methotrexátu a placebu u 271 pacientů. Pacienti užívali placebo a MTX v úvodní dávce 7,5 mg, která se následně zvyšovala až do týdne 12 do maximální dávky 25 mg, nebo používali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následované dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce) po dobu 16 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o porovnání adalimumabu a MTX po této 16týdenní léčbě. Pacientům, kteří užívali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI ≥ 50 v týdnu 8 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 návazné studie, v níž byl adalimumab podáván minimálně po dobu dalších 108 týdnů.

V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz tabulky 16 a 17).

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

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

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

	Placebo n = 53 n (%)	MTX n = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny n = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: čistý/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}
^a $p < 0,001$ adalimumab vs. placebo ^b $p < 0,001$ adalimumab vs. methotrexát ^c $p < 0,01$ adalimumab vs. placebo ^d $p < 0,05$ adalimumab vs. methotrexát			

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

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené návazné studie. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů odpovědi PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo úrovně „čistý/minimální“ v PGA. V analýzách, v nichž byli za nereagující považováni všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navýšování dávky, bylo u 69,6 % pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo odpovědi PASI 75 a u 55,7 % úrovně „čistý/minimální“ v PGA.

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené návazné 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 střední 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), kterým byl znovu nasazen adalimumab, mělo po 16 týdnech léčby úroveň „čistý/minimální“ v PGA, bez ohledu na případný relaps během období vysazení (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 návazné 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 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 nebo chodidla ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (30,6 % versus 4,3 %, resp. [P = 0,014]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti 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 Placebem kontrolované		Týden 26 Placebem kontrolované		Týden 52 Otevřené podávání
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny N=109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny N=109	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny n = 80
mNAPSI $\geq$ 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F stupeň „čistý/minimální“ a zlepšení o $\geq$ 2 stupně (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizovaných, 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 zařazení do otevřené návazné studie, ve které byl adalimumab 40 mg podáván jednou týdně. V celé populaci užívající adalimumab byla 762 dnů. Ve všech 3 studiích pacienti denně prováděli lokální antiseptické ošetření.

Klinická odpověď

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

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

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

	HS Studie I		HS Studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg jednou týdně	Placebo	Adalimumab 40 mg jednou týdně
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) ^a	N=154	n = 153	n = 163	n = 163
	40 (26,0 %)	64 (41,8 %)*	45 (27,6 %)	96 (58,9 %)**
≥ 30% snížení bolesti kůže ^b	N= 109	N= 122	N= 111	n=105
	27 (24,8 %)	34 (27,9 %)	23 (20,7 %)	48 (45,7 %)**
^a * $P < 0,05$, ** $P < 0,001$, adalimumab versus placebo U všech randomizovaných pacientů. ^b u pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS ≥ 3 , na podkladě číselné škály 0 – 10; 0 = žádná bolest kůže, 10 = bolest kůže tak velká, jak si jen lze představit.				

Léčba adalimumabem 40 mg jednou týdně významně snížila riziko zhoršení abscesů a píštělí s drénem. Přibližně dvakrát větší část pacientů ve skupině placeba během prvních 12 týdnů trvání

studie HS-I a HS-II, ve srovnání s pacienty ve skupině s adalimumabem, pocítila zhoršení abscesů (23,0 % vs. 11,4 %) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %).

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^a, kteří dosáhli HiSCR^b v týdnech 24 a 36 po přerazení z týdenního adalimumabu v týdnu 12

	Placebo (ukončení léčby) n = 73	Adalimumab 40 mg jednou za dva týdny n = 70	Adalimumab 40 mg jednou týdně n = 70
Týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Týden 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a	Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.		
^b	Pacienti, kteří naplnili protokolová kritéria ztráty odpovědi nebo žádného zlepšení, byli ze studií vyřazeni a započítáni jako nereagující.		

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

U pacientů, u kterých byla léčba adalimumabem přerušena v týdnu 12 ve studiích HS-I a HS-II, se hladiny 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 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylyclátů, kortikosteroidů 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 antagonisty TNF randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin; pacienti užívající placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg 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 vyřazeni nebyli tak 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.

Četnost vyvolaných remisí a odpovědi ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 21.

Tabulka 21
Indukce klinické remise a odpovědi
(procento pacientů)

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

Všechny hladiny 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. Délka remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 22. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici antagonistům TNF.

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
Přetrvání klinické remise a odpovědi (procento pacientů)

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

*p<0,001 pro párové porovnání adalimumabu s placebem.

**p<0,02 párové porovnání hodnot versus placebo.

^a Z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy.

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených adalimumabem a jen 30 % pacientů s placebem. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4, profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po týdnu 12 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 117 a 189 z 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 několika dávek adalimumabu byla ověřena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 s endoskopickým subskóre 2 až 3) v randomizovaných, dvojité zaslepených a placebem kontrolovaných studiích.

Ve studii UC-I bylo 390 pacientů dosud neléčených antagonisty TNF randomizováno a dostávalo placebo v týdnech 0 a 2, nebo adalimumab 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. Po týdnu 2 dostávali pacienti v obou ramenech adalimumab 40 mg každé 2 týdny. Klinická remise (Mayo skóre ≤ 2 a žádné subskóre > 1) byla hodnocena v týdnu 8.

Ve studii UC-II dostávalo 248 pacientů 160 mg adalimumabu v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každé 2 týdny poté, a 246 pacientů dostávalo placebo. Klinické výsledky byly posouzeny z hlediska navození remise v týdnu 8 a udržení remise v týdnu 52.

Pacienti s indukční dávkou 160/80 mg adalimumabu dosáhli v týdnu 8 studie UC-I ve statisticky významně vyšších procentech klinické remise oproti placebo (18 % vs. 9 %, $p = 0,031$) a totéž platí pro studii UC-II (17 % vs. 9 %, $p = 0,019$). Ve studii UC-II si 21 pacientů ze 41 (51 %), kteří byli v týdnu 8 při léčbě adalimumabem v remisi, tuto remisi udrželo i v týdnu 52.

Výsledky celkové populace studie UC-II jsou uvedeny v tabulce 23.

Tabulka 23
Odpověď, remise a zhojení sliznic ve studii UC-II
(procento pacientů)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny
Týden 52	n = 246	n = 248
klinická odpověď	18 %	30 %*
klinická remise	9 %	17 %*
zhojení sliznic	15 %	25 %*
v remisi bez užívání kortikosteroidů po ≥ 90 dní a	6 % (n = 140)	13 %* (n = 150)
Týden 8 a 52		
přetrvávající odpověď	12 %	24 %**
přetrvávající remise	4 %	8 %*
udržené zhojení sliznic	11 %	19 %*

Klinickou remisí se rozumí Mayo skóre ≤ 2 bez jakéhokoli subskóre > 1 ;

Klinická odpověď je snížení Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozímu stavu plus snížení subskóre rektálního krvácení [RBS] ≥ 1 nebo absolutní hodnota RBS 0 nebo 1;

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

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

^a Z těch, kterým byly při zahájení léčby podávány kortikosteroidy.

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

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 placebo 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 ve skóre IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitida

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

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo vícesložkovým parametrem zohledňujícím zánětlivé léze na cévách chorioretinálních a retinálních, grading buněk přední komory, zákal sklivce a nejlépe korigovanou zrakovou ostrost (BCVA).

Pacienti, kteří absolvovali studie UV I a UV II, mohli být zařazeni do nekontrolované dlouhodobé prodloužené studie s původně plánovanou dobou trvání 78 týdnů. Pacienti mohli pokračovat v hodnocené léčbě i po týdnu 78 – dokud pro ně nebyl dostupný adalimumab.

Klinická odpověď

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

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

Analýza léčby	N	N selhání (%)	Medián času do selhání (měsíce)	HR^a	CI 95% pro HR^a	p hodnota^b
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumabum	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumabum	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

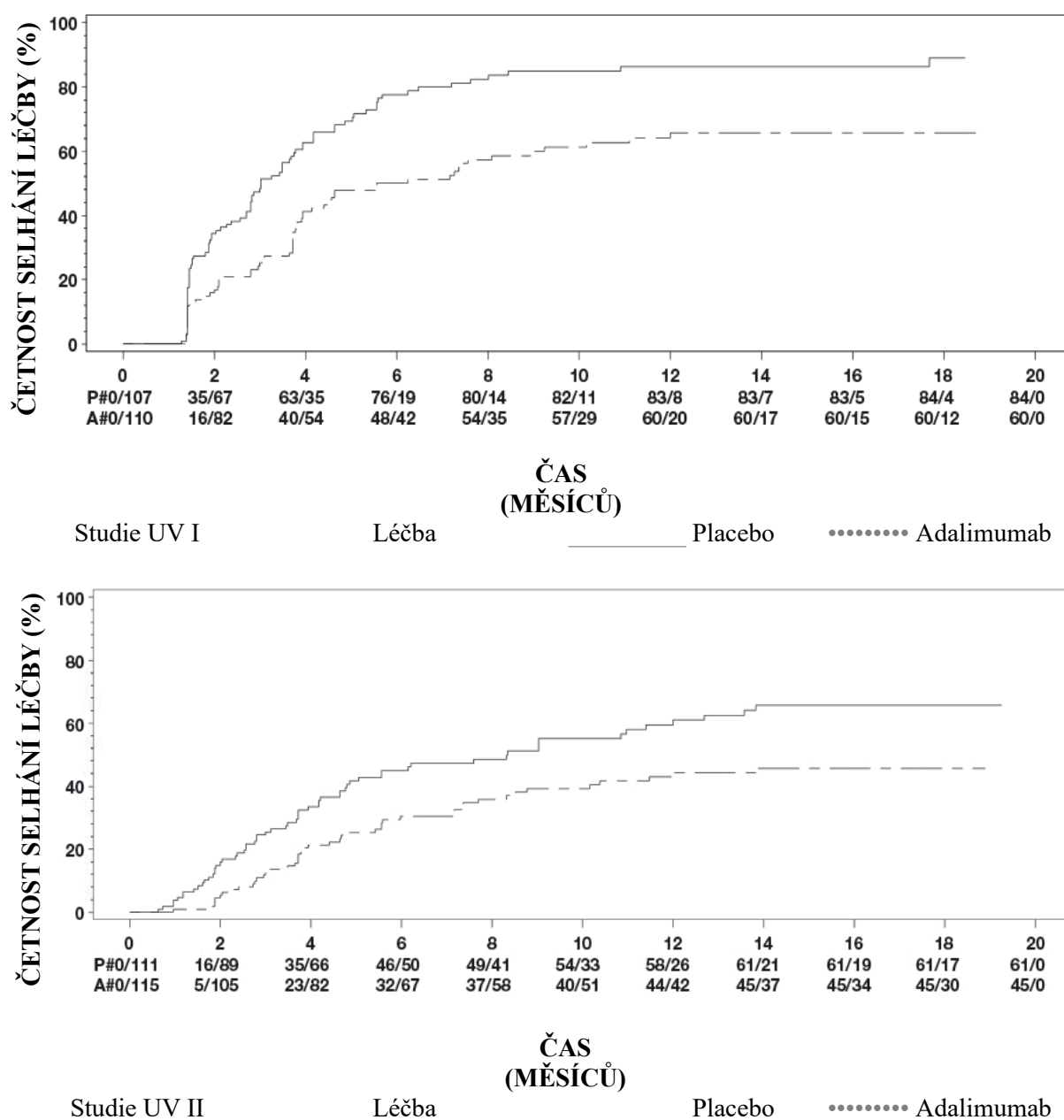
Poznámka: Selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

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

^b 2stranná P hodnota z log-rank testu.

^c NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových pacientů.

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



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

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

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

kterí ze studie odešli předčasně, jich 18 % odešlo kvůli nežádoucím účinkům a 8 % z důvodu nedostatečné odpovědi na adalimumab.

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině subskóre, přičemž ve studii UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán u celkového vidění, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II celkového vidění a duševního zdraví. Číselné hladiny neukazovaly, že by adalimumab zlepšil barevné vidění ve studii UV I a barevné a periferní vidění či vidění na blízko ve studii UV II.

Imunogenita

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.

Pacientům ve studiích v indikaci revmatoidní artritida I, II a III byly v různých časových okamžicích prováděny testy na přítomnost protilátek proti adalimumabu, a to během 6 až 12měsíčního období léčby. V klíčových studiích byly detekovány protilátky proti adalimumabu u 5,5 % (58 z 1 053) pacientů léčených adalimumabem v porovnání s 0,5 % (2 ze 370) pacientů léčených placebem. U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni methotrexátem, byl tento výskyt 12,4 % v porovnání s 0,6 % v případech, kdy byl adalimumab podáván spolu s léčbou methotrexátem.

U pacientů s Crohnovou chorobou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 7 z 269 subjektů (2,6 %) a u pacientů s ulcerózní kolitidou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 19 z 487 subjektů (3,9 %).

U dospělých pacientů s psoriázou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 77 z 920 subjektů (8,4 %) léčených adalimumabem v monoterapii.

U dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou, léčených dlouhodobě adalimumabem v monoterapii, kteří se účastnili studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen, byl počet protilátek proti adalimumabu po znovunasazení (u 11 z 482 pacientů, 2,3 %) podobný jako jejich počet pozorovaný před vysazením léčiva (u 11 z 590 pacientů, 1,9 %).

U pacientů se středně těžkou až těžkou hidradenitis suppurativa byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 10 z 99 subjektů (10,1 %) léčených adalimumabem.

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou byl u pacientů, kteří dostávali adalimumab, počet protilátek proti adalimumabu 3,3 %.

U dospělých pacientů s neinfekční uveitidou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 4,8 % (12 z 249) pacientů léčených adalimumabem.

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou byl u pacientů, kteří dostávali adalimumab, počet protilátek proti adalimumabu 3 %.

Protože imunogenní analýzy jsou specifické pro příslušný přípravek, není možné kvantitativní srovnání proti jiným přípravkům.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX jím dosud nebyli léčeni nebo byl vysazen minimálně dva týdny před podáním hodnoceného přípravku. Pacienti, kteří zůstali na stabilních dávkách NSA a prednisonu ($\leq 0,2$ mg/kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m² 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

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

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

Pacienti, kteří vykazovali v týdnu 16 odpověď v pediatrickém ACR 30, byli vhodní k randomizaci do dvojité zaslepené fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí byla: zhoršení o ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem u ≥ 3 ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost ≥ 2 kloubů s aktivní chorobou a zlepšení o > 30 % u max. 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

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

^a Odpovědi v Ped. ACR 30/50/70 v týdnu 48 významně vyšší než u pacientů léčených placebem

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Mezi těmi, kteří dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n=144), přetrvávala odpověď v pediatrickém ACR 30/50/70/90 po dobu až šesti let v otevřené prodloužené (OLE, open-label extension) fázi u těch pacientů, kteří dostávali adalimumab v průběhu celé studie. Krom toho všech 19 pacientů, 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 při léčbě kombinací adalimumab + MTX obecně lepší a bylo méně pacientů s protilátkami, než při monoterapii adalimumabem. Uvážíme-li tyto výsledky, doporučuje se, aby byl přípravek Yuflyma používán v kombinaci s MTX a v monoterapii jen u těch pacientů, u nichž není užívání MTX vhodné (viz bod 4.2).

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v otevřené multicentrické studii u 32 dětí (ve věku 2 až < 4 roky nebo starší, ale s tělesnou hmotností < 15 kg) s aktivní, středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu 24 týdnů. V průběhu studie užívala většina pacientů současně methotrexát a u menšího množství případů bylo hlášeno užívání kortikosteroidů nebo NSA.

Z pozorovaných údajů vyplývá, že v týdnu 12 bylo dosaženo odpovědi PedACR 30 u 93,5 % pacientů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % pacientů. Poměr pacientů s odpovědí PedACR 50/70/90 v týdnu 12 byl 90,3 %/61,3 %/38,7 % a poměr pacientů s touto odpovědí v týdnu 24 byl 83,3 %/73,3 %/36,7 %. U pacientů, kteří dosáhli odpovědi PedACR 30 v týdnu 24 (n=27 ze 30 pacientů), tato odpověď přetrvávala v OLE fázi až 60 týdnů, pokud byl adalimumab podáván po celou dobu studie. Celkově bylo 20 pacientů 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/m² 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/m² 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 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 entezitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako PGA ≥ 4 či > 20 % BSA nebo > 10 % BSA s velmi silnými lézemi nebo PASI ≥ 20 či ≥ 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 každé 2 týdny (do maximální dávky 40 mg), 0,4 mg/kg každé 2 týdny (do maximální dávky 20 mg) nebo methotrexát 0,1 – 0,4 mg/kg týdně (do maximální dávky 25 mg). V týdnu 16 dosáhlo pozitivní odpovědi týkající se účinnosti (např. PASI 75) více pacientů randomizovaných do skupiny používající adalimumab v dávce 0,8 mg/kg než pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny používající 0,4 mg/kg každé 2 týdny nebo methotrexát.

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

	MTX ^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každé 2 týdny N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Čistý/minimální ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = methotrexát		
^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX		
^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX		

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

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 provedeny 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 pacientů 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. U pacientů musela selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

Všichni pacienti absolvovali otevřenou indukční léčbu v dávkách podle výchozí tělesné hmotnosti: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 u pacientů ≥ 40 kg, lehčí pacienti pak 80 mg a 40 mg.

V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 v závislosti na tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená, nebo standardní dávka, jak je patrné z tabulky 28.

Tabulka 28 Udržovací režim

Tělesná hmotnost	Snížená dávka	Standardní dávka
< 40 kg	10 mg každé 2 týdny	20 mg každé 2 týdny
≥ 40 kg	20 mg každé 2 týdny	40 mg každé 2 týdny

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. Frekvence vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentována v tabulce 30.

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

	Standardní dávka 40/20 mg každé 2 týdny n = 93	Snížená dávka 20/10 mg každé 2 týdny n = 95	P hodnota*
Týden 26			
Klinická remise	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpověď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týden 52			
Klinická remise	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpověď	41,9 %	28,4 %	0,038
* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou.			

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

	Standardní dávka 40/20 mg každé 2 týdny	Snížená dávka 20/10 mg každé 2 týdny	P hodnota¹
Vysazení kortikosteroidů	n = 33	n = 38	
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů²	n = 60	n = 57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštěle³	n = 15	n = 21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou.

² Léčba imunosupresivy může být dle úsudku zkoušejícího vysazena nejdříve v týdnu 26, pokud pacient splňuje kritéria klinické odpovědi.

³ Všechny píštěle, které při zahájení léčby secernovaly, jsou uzavřené na dvou návštěvách po sobě

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 ≥ 2 body a ≥ 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 ≤ 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

	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n=30	Adalimumab^{b,c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n=47
Klinická remise	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6 Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílový parametr		

V týdnu 52 byly klinická remise podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická odpověď podle FMS (definovaná jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice podle FMS (definováno jako Mayo skóre endoskopie ≤ 1) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická remise podle FMS u pacientů s remisí v týdnu 8 a podíl subjektů v remisi bez kortikosteroidů podle FMS v týdnu 8 hodnoceny u pacientů, kteří dostávali adalimumab v 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

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

Zhojení sliznice u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remise u pacientů s remisí s PMS v týdnu 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remise bez kortikosteroidů v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně ^c U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy Pozn.: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako pokles PUCAI o ≥ 20 bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI <10) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 33).

Tabulka 33 Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI

	Týden 8	
	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0/ placebo v týdnu 1 n=30	Adalimumab^{b,c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n=47
Klinická remise podle PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpověď podle PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Týden 52	
	Adalimumab^d Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n=31	Adalimumab^e Maximálně 40 mg jednou týdně n=31
Klinická remise podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpověď podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnu 4 a 6 Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry Pozn. 3: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční 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

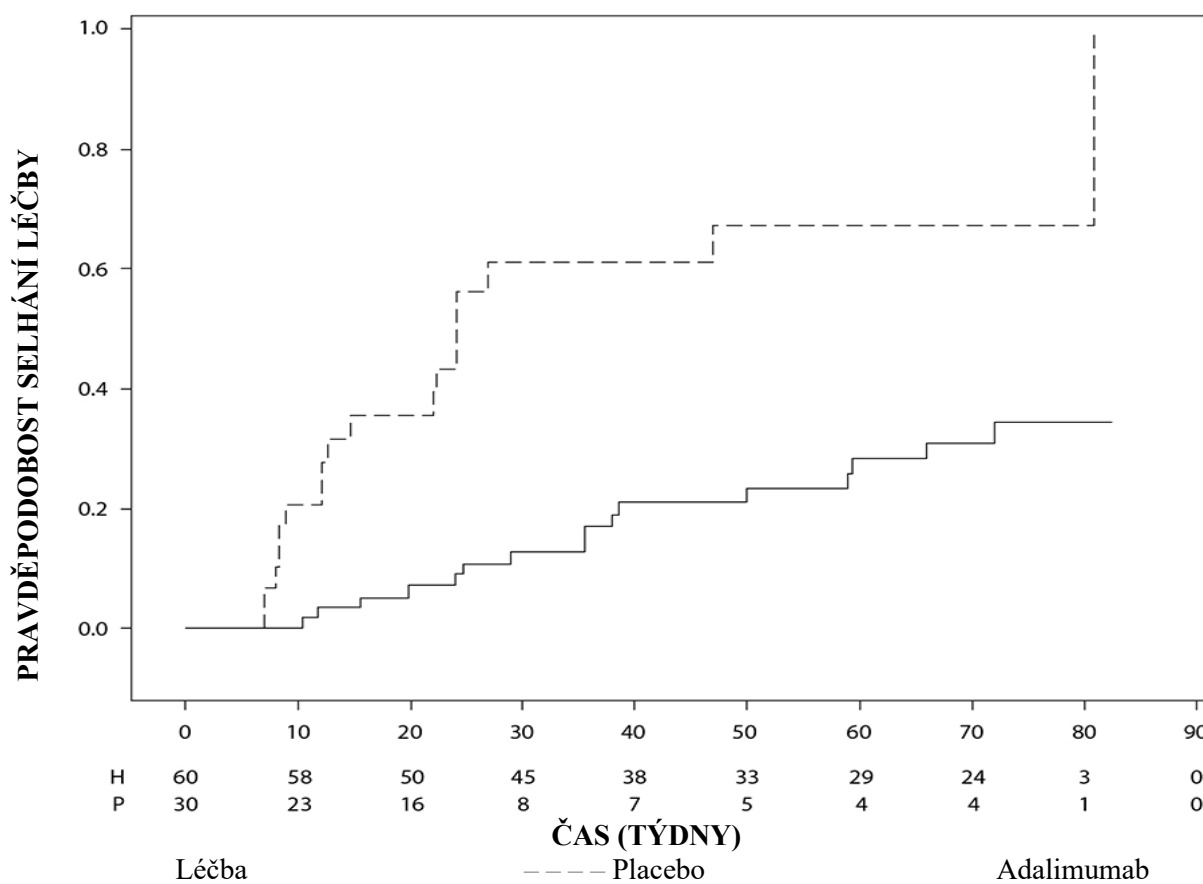
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s aktivní, ale neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali 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 3, $P < 0,0001$ z logrank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak ukazuje poměr 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



Pozn: $\frac{A}{P}$ = placebo (počet s rizikem); A = adalimumab (počet s rizikem).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce v organismu

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 adalimumabu v dávce 40 mg jednou za dva týdny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou (RA) byly průměrné ustálené minimální koncentrace přibližně 5 µg/ml (bez současného podávání methotrexátu) a 8 až 9 µg/ml (se současně podávaným methotrexátem), v uvedeném pořadí. Nejnížší 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/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnížší koncentrace adalimumabu v séru v ustáleném stavu (hladiny měřené od 20. do 48. týdne) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) při současném podávání methotrexátu.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m², 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/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý Týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnížší sérové koncentrace (hladiny 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 subkutánním podávání 40 mg adalimumabu každý druhý týden dospělým s neradiografickou axiální spondyloartritidou byla v týdnu 68 průměrná (±SD) koncentrace v ustáleném stavu 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dospělých pacientů s psoriázou byla průměrná nejnížší koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 5 µg/ml při léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden v monoterapii.

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).

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

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

Při použití úvodní dávky 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 40 mg v týdnu 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukční fáze léčby dosaženo nejnížších 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 nejnížších 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 nejnížší 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 každé 2 týdny), nebo sníženou dávku (20/10 mg každé 2 týdny) v závislosti na 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 koncentrace adalimumabu v týdnu 52 9,5 ± 5,6 µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a 3,5 ± 2,2 µg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnížší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každé 2 týdny pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každé 2 týdny na jednu týdně, byly průměrné (+

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).

Při použití úvodní dávky 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2, bylo u pacientů s ulcerózní kolitidou během indukční fáze léčby dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří dostávali udržovací dávku adalimumabu 40 mg každý druhý týden, byla pozorována průměrná ustálená minima hladin přibližně 8 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 týdnu 0, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje týdnem 1, byly zjištěny střední hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 µg/ml.

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

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

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

Na základě dat z klinické studie u pacientů s JIA (pJIA a ERA) byl stanoven vztah expozice-odpověď mezi plazmatickými koncentracemi a PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR₅₀ 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 ověřováno u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studii 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 vlivem adalimumabu. 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

Kyselina octová
Trihydrát natrium-acetátu
Glycin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být 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.
Předplněnou injekční stříkačku nebo pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo pera přípravku Yuflyma mají být uchovávány při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 31 dní. Předplněné injekční stříkačky a pera musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou v průběhu těchto 31 dní použity.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (ze skla třídy I) s pístem (brombutylová pryž), jehlou a jejím krytem (termoplastický elastomer).

Balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka (0,4 ml sterilního roztoku) se dvěma tampóny napuštěnými alkoholem.
- 2 předplněné injekční stříkačky (0,4 ml sterilního roztoku), každá s 1 tampónem napuštěným alkoholem.
- 4 předplněné injekční stříkačky (0,4 ml sterilního roztoku), každá s 1 tampónem napuštěným alkoholem.
- 6 předplněných injekčních stříkaček (0,4 ml sterilního roztoku), každá s 1 tampónem napuštěným alkoholem.

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s chráničem jehly

Stříkačka je vyrobena ze skla třídy I a vybavena pístem (brombutylová pryž), jehlou a jejím krytem (termoplastický elastomer).

Balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly (0,4 ml sterilního roztoku) se 2 tampóny napuštěnými alkoholem.
- 2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly (0,4 ml sterilního roztoku), každá s 1 tampónem napuštěným alkoholem.
- 4 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly (0,4 ml sterilního roztoku), každá s 1 tampónem napuštěným alkoholem.
- 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (0,4 ml sterilního roztoku), každá s 1 tampónem napuštěným alkoholem.

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok v předplněném injekčním peru pro použití pacientem, obsahující předplněnou injekční stříkačku. Stříkačka v peru je vyrobena ze skla třídy I a vybavena pístem (brombutylová pryž), jehlou a jejím krytem (termoplastický elastomer).

Balení:

- 1 předplněné pero (0,4 ml sterilního roztoku) se dvěma tampóny napuštěnými alkoholem.
- 2 předplněná pera (0,4 ml sterilního roztoku), každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem.
- 4 předplněná pera (0,4 ml sterilního roztoku), každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem.
- 6 předplněných per (0,4 ml sterilního roztoku), každé s 1 tampónem napuštěným alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny varianty a 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

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s krytem jehly

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007

EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/20/1513/009

EU/1/20/1513/010

EU/1/20/1513/011

EU/1/20/1513/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. února 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s jednou dávkou o objemu 0,8 ml obsahuje 80 mg adalimumabu.

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero s jednou dávkou o objemu 0,8 ml obsahuje 80 mg adalimumabu.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Yuflyma v kombinaci s methotrexátem je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatickými přípravky včetně methotrexátu nebyla dostatečná,
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Yuflyma 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.

Psoriáza

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Yuflyma 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 Yuflyma je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých reakce na 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 Yuflyma je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na 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 Yuflyma je indikován k léčbě neinfekční intermediální a zadní uveitidy a panuveitidy u dospělých pacientů, u kterých reakce na terapii kortikosteroidy nebyla dostatečná, u pacientů vyžadujících kortikosteroidy šetřící terapii, nebo u pacientů, pro něž terapie kortikosteroidy není vhodná.

Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

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

Dávkování

Revmatoidní artritida

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

Během léčby přípravkem Yuflyma se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či (NSAID), 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 Yuflyma 40 mg podávaným jednou za dva týdny, může u těchto pacientů prospět zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dostupná data naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování.

Psoriáza

Doporučená úvodní dávka přípravku Yuflyma pro dospělé pacienty je 80 mg podaných subkutánně, po níž následuje dávka 40 mg subkutánně každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce. Pro udržovací dávku je k dispozici Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce a/nebo v předplněném peru.

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

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

Hidradenitis suppurativa

Doporučená úvodní dávka u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dni 1 (podáno jako dvě 80mg injekce v jeden den nebo jako jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15. O dva týdny později (Den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Yuflyma pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou je 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. Je-li zapotřebí rychlejší odpověď na léčbu, lze podávat 160 mg v týdnu 0 (podáno jako dvě 80mg injekce v jeden den nebo jako jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů) 80 mg v týdnu 2, 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, podávaná subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient používání přípravku Yuflyma ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znovu, může být přípravek Yuflyma opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

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

Někteří pacienti, u nichž odpověď na léčbu přípravkem Yuflyma 40 mg podaným jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg přípravku Yuflyma 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 Yuflyma u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou je 160 mg v týdnu 0 (podáno jako dvě 80mg injekce v jeden den nebo jako jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), dále pak 80 mg v týdnu 2. Po úvodní léčbě je doporučená dávka 40 mg každý druhý týden subkutánně.

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

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

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 2–8 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné přípravek vysadit.

Uveitida

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

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

Pediatrická populace

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

U ložiskové psoriázy byla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Yuflyma u dětí ve věku 4 až 17 let. Doporučená dávka přípravku Yuflyma je do maximální jednotlivé dávky 40 mg.

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

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

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

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

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Yuflyma u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 1). Yuflyma se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 1. Dávka adalimumabu u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Tělesná hmotnost	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4
< 40 kg	40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2* Je-li zapotřebí rychlejší odpověď (s tím, že vyšší indukční dávka může zvýšit riziko nežádoucích účinků), lze použít dávku: 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 Je-li zapotřebí rychlejší odpověď (s tím, že vyšší indukční dávka může zvýšit riziko nežádoucích účinků), lze použít dávku: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	40 mg jednou za dva týdny

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování:

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

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

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

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Yuflyma u pacientů ve věku 6 až 17 let s ulcerózní kolitidou vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 2). Přípravek Yuflyma se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 2. Dávka přípravku Yuflyma u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou

Tělesná hmotnost	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4*
< 40 kg	80 mg v týdnu 0 (podáváno jako jedna injekce 80 mg) a 40 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 40 mg)	40 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	160 mg v týdnu 0 (podáváno jako dvě injekce 80 mg jednou denně nebo jedna injekce 80 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a 80 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 80 mg)	80 mg jednou za dva týdny

* Pediatrickí pacienti, kteří dosáhnou během léčby přípravkem Yuflyma 18 let, by měli nadále používat předepsanou udržovací dávku.

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

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

Uveitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Yuflyma u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 3). Yuflyma se podává subkutánní injekcí.

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

Tabulka 3. Dávka přípravku Yuflyma u pediatrických pacientů s uveitidou

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

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

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

Způsob podání

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

Přípravek Yuflyma je k dispozici v dalších silách a typech balení

4.3 Kontraindikace

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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 infekci může stoupat při porušené funkci plic. Pacienti musí být proto pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekci včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Yuflyma. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Yuflyma 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, kokcidioiodomykóza, nebo blastomykóza,

má být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Yuflyma je tě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Yuflyma k rozvoji nové infekce, mají být pečlivě sledováni a mají podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Yuflyma 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 Yuflyma 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 zakončení.

Tuberkulóza

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

Před zahájením léčby přípravkem Yuflyma 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, dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a dřívější nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření (tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku), přičemž se lze řídit místními doporučeními. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v informační kartičce 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 Yuflyma 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 antituberkulózní profylaxe započata ještě před zahájením léčby přípravkem Yuflyma a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití antituberkulózní profylaxe je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Yuflyma 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 Yuflyma nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání/snížení tělesné 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 zakončení.

U pacientů, u nichž se rozvinou příznaky, jako je horečka, malátnost, úbytek hmotnosti, pocení, kašel, dyspnoe nebo plicní infiltráty či jiné závažné systémové onemocnění s nebo bez doprovodného šoku, je třeba pomýšlet na možnost invazivní plísňové infekce; používání přípravku Yuflyma 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 antagonisty TNF včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými přenašeči tohoto viru (tj. mají pozitivní nález povrchového antigenu). Některé z případů byly fatální. Pacienti musí být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započítím léčby přípravkem Yuflyma. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitidy B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou této nemoci.

Přenašeči HBV vyžadující léčbu přípravkem Yuflyma mají být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či příznaků aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje, vypovídající o léčbě pacientů, přenašečů HBV, kombinaci antagonisty TNF a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Yuflyma 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 exacerpace klinických symptomů nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillainova-Barrého syndromu. Předepisující lékaři musí opatrně zvážit použití přípravku Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma 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 Yuflyma a zahájená příslušná léčba.

Imunosuprese

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

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

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

V postmarketingovém období byly u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (≤ 18 let při zahájení léčby), 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 přípravku Yuflyma je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Yuflyma vyloučit (viz bod 4.8).

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by léčba adalimumabem dále pokračovala i u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Yuflyma 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 terapií PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Yuflyma. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně adalimumabu, 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 chorobou plicní (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 antagonisty TNF u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku silného kouření.

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, kteří mají zvýšené riziko dysplazie nebo karcinomu tlustého střeva (například pacienti s dlouhodobou ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou) nebo pacienti s anamnézou dysplazie či karcinomu tlustého střeva, mají být v pravidelných intervalech před zahájením léčby a v průběhu onemocnění vyšetřeni. Součástí vyšetření má být (podle místních směrnic) kolonoskopie a biopsie.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. 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 Yuflyma 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 23složkovou pneumokokovou vakcínu a trísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

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

Pacienti léčení přípravkem Yuflyma mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, které byly *in utero* adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, která byla matce v průběhu 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 Yuflyma podávat s opatrností. Přípravek Yuflyma 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 Yuflyma ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Yuflyma 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 Yuflyma vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Yuflyma nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARD 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 přípravky DMARD (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje s ohledem na možné zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí a jiných potenciálních farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Operace

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 Yuflyma, 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 ciotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že adalimumab nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Viz bod Očkování výše.

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adalimumab byl ověřován 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 adalimumab s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARD nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat adalimumab s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARD 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 používání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Yuflyma.

Těhotenství

Z velkého počtu přibližně 2100 do konce gravidity prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1500 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. Mira 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. U sekundárních cílových parametrů (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 negativně ovlivněna metodickými omezeními studie, například malou velikostí sledované populace a absencí randomizace.

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 α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být podáván 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, která byla matka v průběhu těhotenství podána.

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 imunoglobulinu G probíhá jeho proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze přípravek Yuflyma 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 Yuflyma má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Yuflyma 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. Pivovní 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 cest dýchacích a sinusitida), reakce v místě injekce (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolest hlavy a muskuloskeletální bolest.

U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. TNF antagonisté jako adalimumab ovlivňují imunitní systém, a jejich užití může zhoršovat 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 leukémie, lymfomů a HSTCL).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, 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 tem, 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 4 dále: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) 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 4
Nežádoucí účinky

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

	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida ¹⁾
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie ¹⁾
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom ¹⁾ , karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) ¹⁾ , Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie,
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitida
	Vzácné	Anafylaxe ¹⁾
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení hladiny 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	Parestzie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda ¹⁾ , třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillainův-Barrého syndrom) ¹⁾
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 ¹⁾ , arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromoflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie, ¹⁾ intersticiální plicní onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek ¹⁾
	Vzácné	Plicní fibróza ¹⁾
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení

	Časté	Krvácení z gastrointestinálního traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva ¹⁾
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení hladin jaterních enzymů
	Méně časté	Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení hladiny bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B ¹⁾ , autoimunní hepatitida ¹⁾
	Není známo	Selhání jater ¹⁾
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka (včetně exfoliativního vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) ¹⁾ , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie ¹⁾ , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevensův-Johnsonův syndrom ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kožní vaskulitida ¹⁾ , lichenoidní kožní reakce ¹⁾
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy ¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Vzácné	Lupus-like syndrom ¹⁾

Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě vpichu (včetně erytému v místě vpichu)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie ¹⁾
	Méně časté	Záněty
Vyšetření *	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti ²⁾
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

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

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

¹⁾ včetně údajů ze spontánního hlášení

²⁾ Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hladiny 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 vpichu

V klíčových kontrolovaných studiích se u 12,9 % dětských a dospělých pacientů léčených adalimumabem vyvinuly reakce v místě vpichu (erytém nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok)

v porovnání se 7,2 % pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

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

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

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých i pediatrických pacientů s adalimumabem byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná nebo mimoplicní histoplasmóza, blastocystóza, kokcidiodomykóza, 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 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

V průběhu kontrolovaného období klíčových klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5291 pacientů a 3444 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 1000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se dlaždicobuněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

Když se zkombinuji 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 1000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu

nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1000 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 1000 pacientoroků léčby. Spontánně hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,3 na 1000 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 v týdnu 24 léčby. U dvou pacientů z 3 441 nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem, zaměřených na revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu, se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ 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 terapie 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) jednou za dva týdny (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 hodnotících léčbu Crohnovy choroby u dospělých byl pozorován vyšší výskyt malignit a závažných infekcí při kombinaci adalimumabu s azathioprinem/6merkaptopurinem než u adalimumabu samotného.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Yuflyma 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 indukovanou nebo regulovanou TNF, včetně změn v hladinách adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC50 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 α . Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo zhojení sliznic u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Rheumatoidní 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 vpichu byla u adalimumabu 40 mg/0,4 ml hodnocena ve dvou randomizovaných, jednoduše zaslepených studiích s aktivní kontrolou a překřížením léčby

Ve studii RA I bylo hodnoceno 271 pacientů starších 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhalo nejméně jedno chorobu modifikující antirevmatikum a methotrexát v dávkách 12,5 – 25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyl dostatečně účinný, a to 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 starších 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhalo nejméně jedno chorobu modifikující antirevmatikum. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnech mezi nimi, nebo bylo podáváno stále placebo – jednou týdně po stejné období. 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 starší 18 let 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 léčivé 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 starší 18 let. 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 nebo solemi zlata.

Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii RA V bylo hodnoceno 799 dospělých pacientů s aktivní, středně těžkou až těžkou 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.

Ve studiích RA IV a VII bylo hodnoceno 60 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou starších 18 let. Zařazení pacienti buď aktuálně užívali adalimumab 40 mg/0,8 ml a hodnotili průměrnou bolest v místě vpichu injekce na úrovni nejméně 3 cm (na škále VAS 0–10 cm), nebo dosud žádné biofarmakum nedostávali a zahájili léčbu adalimumabem 40 mg/0,8 ml. Pacienti byli randomizováni a dostali jednu dávku adalimumabu 40 mg/0,8 ml nebo adalimumabu 40 mg/0,4 ml, po níž následovala v další dávce jedna injekce druhého typu.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 v týdnu 24 nebo 26. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v týdnu 52 zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života. Primárním cílovým parametrem ve studiích RA VI a VII byla bolest v místě vpichu bezprostředně po injekci, měřená na stupnici 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 5.

Tabulka 5
ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích
(procento pacientů)

Odpověď	Studie RA I ^{a**}		Studie RA II ^{a**}		Studie RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 měsíců	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 měsíců	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 měsíců	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

^a Studie RA I za 24 týdnů, studie RA II za 26 týdnů a studie RA III za 24 a 52 týdnů

^b adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

** p < 0,01, adalimumab versus placebo

Ve studiích RA I – IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity

onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hladiny CRP (mg/dl)). Ve studii RA III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

V otevřené návazné fázi studie RA III 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 ve stejné léčbě 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 (79,0 %) 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 týdnu 52 a odpověď přetrvávala i v týdnu 104 (viz tabulka 6).

Tabulka 6
Odpověď ACR ve studii RA V
(procento pacientů)

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

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

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem + methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

V otevřené návazné 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 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinovaná terapie adalimumabem a methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska utlumení choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď ve dvou monoterapeutických ramenech byla podobná ($p = 0,447$). Ze 342 pacientů, kteří se účastnili otevřené prodloužené fáze studie a byli randomizováni k léčbě adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, dokončilo 10 let léčby adalimumabem 171 pacientů. Z nich po 10 letech dosáhlo remise 109 pacientů (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 7).

Snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů v otevřené návazné fázi RA studie 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 hladiny mTSS. Po 10 letech bylo 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. U 40 z nich se neprokázala progresse strukturálního poškození (změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem).

Tabulka 7
Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týden	Placebo/ MTX- adalimumab/ MTX (95% interval spolehlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre eroze	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a methotrexát

^b 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly mezi methotrexátem a adalimumabem ve změně skóre.

^c na základě analýzy pořadí

^d Zúžení kloubní šterbiny

Ve studii RA V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 8).

Tabulka 8
Průměrné radiografické změny v týdnu 52 ve studii RA V

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

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

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem + methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez 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 střední 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 kombinací adalimumab + methotrexát. 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 posuzovány indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním cílovým parametrem pv týdnu 52 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 týdnu 52. Tyto poznatky jsou podporovány i výsledky dotazníku SF 36 u všech dávek/režimů adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením celkového skóre za fyzické komponenty (PCS) a statisticky významným zlepšením skóre bolesti a vitality při podávání 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 pacientů, kteří dosáhli zlepšení fyzických funkcí a pokračovali 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 fyzické komponenty v dotazníku SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinované léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem či adalimumabem v týdnu 52, a tento rozdíl se udržel až do týdne 104. Mezi 250 pacienty, kteří dokončili otevřenou návažnou studii RA V, bylo po dobu 10 let léčby zachováno zlepšení fyzických funkcí.

Bolest v místě injekce

U spojených dat z překřížených studií RA VI a VII byl u bolesti v místě injekce bezprostředně po podání přípravku pozorován statisticky významný rozdíl mezi adalimumabem 40 mg/0,8 ml a adalimumabem 40 mg/0,4 ml (průměrný VAS 3,7 cm versus 1,2 cm, stupnice 0–10 cm, $P < 0,001$). To představovalo mediánovou hodnotu 84% snížení bolesti v místě injekce.

Psoriáza

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

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A užívali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti, u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre Physician's Global Assessment (PGA) se pohybovalo od „středně těžkého“ (53 % sledovaných pacientů) 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 16týdenní léčbě. Pacientům, kteří užívali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI ≥ 50 v týdnu 8 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 návazné 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 9 a 10).

Tabulka 9
Studie Ps I (REVEAL) Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny n = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čistý/minimální	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

	Placebo n = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny n = 814 n (%)
^a Procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot ^b p < 0,001, adalimumab vs. placebo		

Tabulka 10
Studie Ps II (CHAMPION) Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n = 53 n (%)	MTX n = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny n = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: čistý/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}
^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo ^b p < 0,001 adalimumab vs. methotrexát ^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo ^d p < 0,05 adalimumab vs. methotrexát			

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

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené návazné studie. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů odpovědi PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo úrovně „čistý/minimální“ v PGA. V analýzách, v nichž byli za nereagující považováni všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navýšování dávky, bylo u 69,6 % pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo odpovědi PASI 75 a u 55,7 % úrovně „čistý/minimální“ v PGA.

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené návazné 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 střední 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), kterým byl znovu nasazen adalimumab, mělo po 16 týdnech léčby úroveň „čistý/minimální“ v PGA, bez ohledu na případný relaps během období vysazení (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 návazné 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 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 nebo chodidla ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (30,6 % versus 4,3 %, resp. [P = 0,014]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti 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 11). Léčba adalimumabem byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže (BSA ≥ 10 % (60 % pacientů) a BSA < 10 % a ≥ 5 % (40 % pacientů)).

Tabulka 11
Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

Primární cílový parametr	Týden 16 Placebem kontrolované		Týden 26 Placebem kontrolované		Týden 52 Otevřené podávání
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny n=109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny n=109	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny n = 80
mNAPSI ≥ 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F stupeň „čistý/minimální“ a zlepšení o ≥ 2 stupně (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizovaných, 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 zařazení do otevřené návazné studie, ve které byl adalimumab 40 mg podáván jednou týdně. V celé populaci užívající adalimumab byla 762 dnů. Ve všech 3 studiích pacienti denně prováděli lokální antiseptické ošetření.

Klinická odpověď

Redukce zánětlivých lézí a prevence zhoršení abscesů a píštělí s výtokem byly posuzovány za použití klinické odpovědi „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR; 50% snížení v celkovém počtu abscesů a zánětlivých nodulů s nezvýšením počtu abscesů a nezvýšením počtu píštělí s výtokem proti výchozím hodnotám). Snížení bolesti kůže spojené s HS bylo posuzováno za použití číselné škály (Numeric Rating Scale) u pacientů, kteří vstoupili do studie s počáteční bodovou hodnotou 3 nebo větší na 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 12). U pacientů léčených adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

Tabulka 12
Výsledky účinnosti v týdnu 12, studie HS I a II

	HS Studie I		HS Studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg jednou týdně	Placebo	Adalimumab 40 mg jednou týdně
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) ^a	n=154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %)*	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30% snížení bolesti kůže ^b	n= 109 27 (24,8 %)	n= 122 34 (27,9 %)	n= 111 23 (20,7 %)	n=105 48 (45,7 %)**
^a * $P < 0.05$, ** $P < 0,001$, adalimumab versus placebo U všech randomizovaných pacientů. ^b u pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS ≥3, na podkladě číselné škály 0 – 10; 0 = žádná bolest kůže, 10 = bolest kůže tak velká, jak si jen lze představit.				

Léčba adalimumabem 40 mg jednou týdně významně snížila riziko zhoršení abscesů a píštělí s drénem. 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 %) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %).

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 13).

Tabulka 13
Poměr pacientů^a, kteří dosáhli HiSCR^b v týdnech 24 a 36 po přerazení z týdenního adalimumabu v týdnu 12

	Placebo (ukončení léčby) n = 73	Adalimumab 40 mg jednou za dva týdny n = 70	Adalimumab 40 mg jednou týdně n = 70
Týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Týden 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a	Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.		
^b	Pacienti, kteří naplnili protokolová kritéria ztráty odpovědi nebo žádného zlepšení, byli ze studií vyřazeni a započítáni jako nereagující.		

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

U pacientů, u kterých byla léčba adalimumabem přerušena v týdnu 12 ve studiích HS-I a HS-II, se hladiny 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 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylyclátů, kortikosteroidů 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 antagonisty TNF randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin; pacienti užívající placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg týdnů 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 vyřazeni nebyli tak dále hodnoceni.

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

Četnost vyvolaných remisí a odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 14.

Tabulka 14
Indukce klinické remise a odpovědi
(procento pacientů)

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

Všechny hladiny 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 remise, 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. Délka remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 15. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici antagonistům TNF.

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 15
Přetrvání klinické remise a odpovědi (procento pacientů)

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

*p<0,001 pro párové porovnání adalimumabu s placebem.

**p<0,02 párové porovnání hodnot versus placebo.

^a Z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy.

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených adalimumabem a jen 30 % pacientů s placebem. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4, profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po týdnu 12 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 117 a 189 z 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 několika dávek adalimumabu byla ověřena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 s endoskopickým subskórem 2 až 3) v randomizovaných, dvojité zaslepených a placebem kontrolovaných studiích.

Ve studii UC-I bylo 390 pacientů dosud neléčených antagonisty TNF randomizováno a dostávalo placebo v týdnech 0 a 2, nebo adalimumab 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. Po týdnu 2 dostávali pacienti v obou ramenech adalimumab 40 mg každé 2 týdny. Klinická remise (Mayo skóre ≤ 2 a žádné subskóre > 1) byla hodnocena v týdnu 8.

Ve studii UC-II dostávalo 248 pacientů 160 mg adalimumabu v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každé 2 týdny poté, a 246 pacientů dostávalo placebo. Klinické výsledky byly posouzeny z hlediska navození remise v týdnu 8 a udržení remise v týdnu 52.

Pacienti s indukční dávkou 160/80 mg adalimumabu dosáhli v týdnu 8 studie UC-I ve statisticky významně vyšších procentech klinické remise oproti placebo (18 % vs. 9 %, $p = 0,031$) a totéž platí pro studii UC-II (17 % vs. 9 %, $p = 0,019$). Ve studii UC-II si 21 pacientů ze 41 (51 %), kteří byli v týdnu 8 při léčbě adalimumabem v remisi, tuto remisi udrželo i v týdnu 52.

Výsledky celkové populace studie UC-II jsou uvedeny v tabulce 16.

Tabulka 16
Odpověď, remise a zhojení sliznic ve studii UC-II
(procento pacientů)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny
Týden 52	n = 246	n = 248
klinická odpověď	18 %	30 %*
klinická remise	9 %	17 %*
zhojení sliznic	15 %	25 %*
v remisi bez užívání kortikosteroidů po ≥ 90 dní a	6 % (n = 140)	13 %* (n = 150)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny
Týden 52	n = 246	n = 248
Týden 8 a 52		
přetrvávající odpověď	12 %	24 %**
přetrvávající remise	4 %	8 %*
udržené zhojení sliznic	11 %	19 %*

Klinickou remisi se rozumí Mayo skóre ≤ 2 bez jakéhokoli subskóre > 1 ;

Klinická odpověď je snížení Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozímu stavu plus snížení subskóre rektálního krvácení [RBS] ≥ 1 nebo absolutní hodnota RBS 0 nebo 1;

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

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

^a Z těch, kterým byly při zahájení léčby podávány kortikosteroidy.

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

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 placebo 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 ve skóre IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitida

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

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo vícesložkovým parametrem zohledňujícím zánětlivé léze na cévách chorioretinálních a retinálních, grading buněk přední komory, zákal sklivce a nejlépe korigovanou zrakovou ostrost (BCVA).

Pacienti, kteří absolvovali studie UV I a UV II, mohli být zařazeni do nekontrolované dlouhodobé prodloužené studie s původně plánovanou dobou trvání 78 týdnů. Pacienti mohli pokračovat v hodnocené léčbě i po týdnu 78 – dokud pro ně nebyl dostupný adalimumab.

Klinická odpověď

Výsledky z obou studií prokázaly statisticky významné snížení rizika selhání léčby u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s pacienty dostávajícími placebo (viz tabulka 17). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 1).

Tabulka 17
Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

Analýza léčby	N	N selhání (%)	Medián času do selhání (měsíce)	HR ^a	CI 95% pro HR ^a	p hodnota ^b
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumabum	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumabum	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

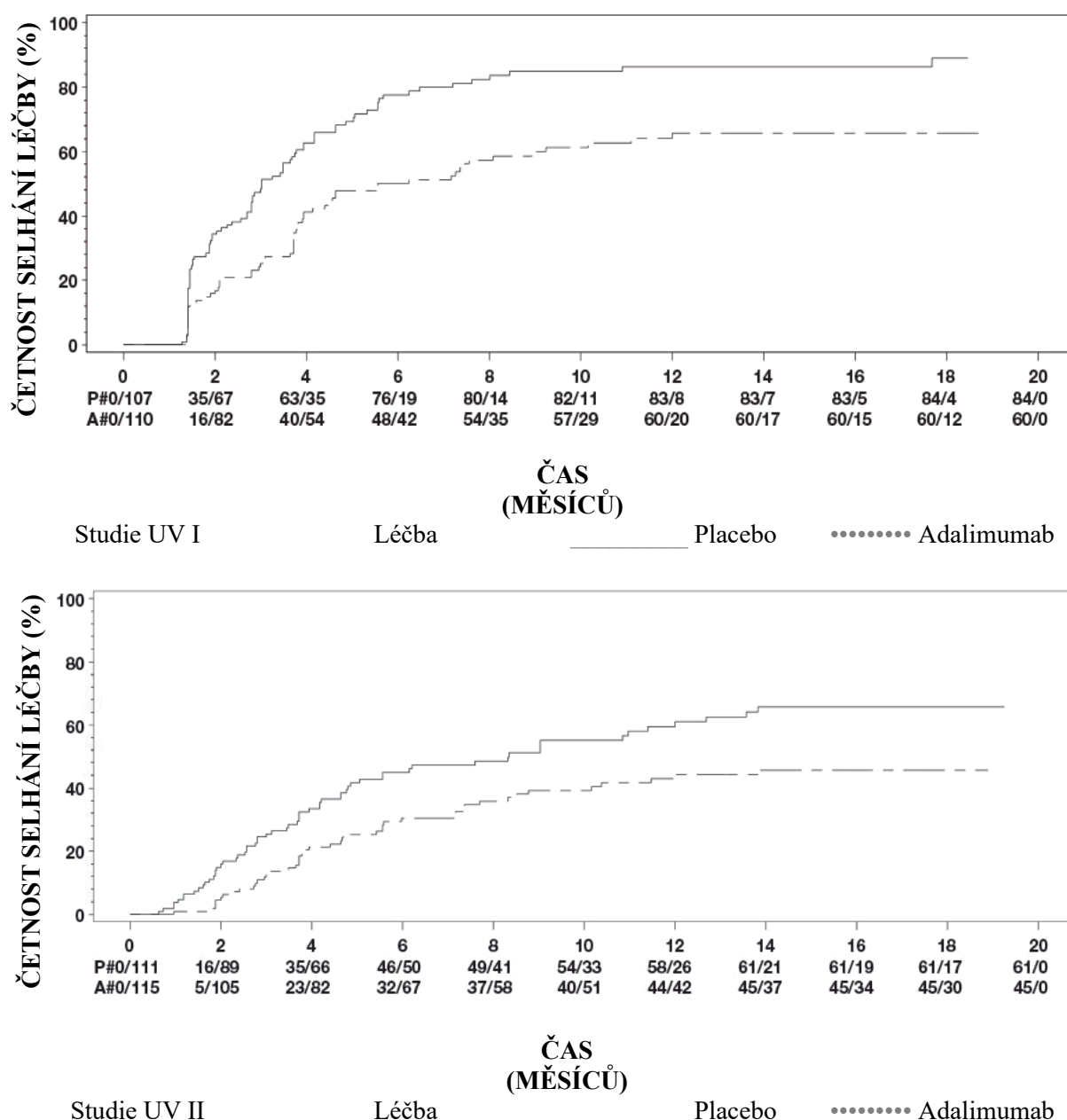
Poznámka: Selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

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

^b 2stranná P hodnota z log-rank testu.

^c NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových pacientů.

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



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

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

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

kterí ze studie odešli předčasně, jich 18 % odešlo kvůli nežádoucím účinkům a 8 % z důvodu nedostatečné odpovědi na adalimumab.

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině subskóre, přičemž ve studii UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán u celkového vidění, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II celkového vidění a duševního zdraví. Číselné hladiny neukazovaly, že by adalimumab zlepšil barevné vidění ve studii UV I a barevné a periferní vidění či vidění na blízko ve studii UV II.

Imunogenita

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.

Pacientům ve studiích v indikaci revmatoidní artritida I, II a III byly v různých časových okamžicích prováděny testy na přítomnost protilátek proti adalimumabu, a to během 6 až 12měsíčního období léčby. V klíčových studiích byly detekovány protilátky proti adalimumabu u 5,5 % (58 z 1 053) pacientů léčených adalimumabem v porovnání s 0,5 % (2 ze 370) pacientů léčených placebem. U pacientů, kteří nebyli souběžně léčeni methotrexátem, byl tento výskyt 12,4 % v porovnání s 0,6 % v případech, kdy byl adalimumab podáván spolu s léčbou methotrexátem.

U pacientů s Crohnovou chorobou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 7 z 269 subjektů (2,6 %) a u pacientů s ulcerózní kolitidou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 19 z 487 subjektů (3,9 %).

U dospělých pacientů s psoriázou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 77 z 920 subjektů (8,4 %) léčených adalimumabem v monoterapii.

U dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou, léčených dlouhodobě adalimumabem v monoterapii, kteří se účastnili studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen, byl počet protilátek proti adalimumabu po znovunasazení (u 11 z 482 pacientů, 2,3 %) podobný jako jejich počet pozorovaný před vysazením léčiva (u 11 z 590 pacientů, 1,9 %).

U pacientů se středně těžkou až těžkou hidradenitis suppurativa byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 10 z 99 subjektů (10,1 %) léčených adalimumabem.

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou byl u pacientů, kteří dostávali adalimumab, počet protilátek proti adalimumabu 3,3 %.

U dospělých pacientů s neinfekční uveitidou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 4,8 % (12 z 249) pacientů léčených adalimumabem.

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou byl u pacientů, kteří dostávali adalimumab, počet protilátek proti adalimumabu 3 %.

Protože imunogenní analýzy jsou specifické pro příslušný přípravek, není možné kvantitativní srovnání proti jiným přípravkům.

Pediatrická populace

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

U dospívajících pacientů s HS nejsou provedeny 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 pacientů 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. U pacientů musela selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

Všichni pacienti absolvovali otevřenou indukční léčbu v dávkách podle výchozí tělesné hmotnosti: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 u pacientů ≥ 40 kg, lehčí pacienti pak 80 mg a 40 mg.

V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 v závislosti na tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená, nebo standardní dávka, jak je patrné z tabulky 18.

Tabulka 18 Udržovací režim

Tělesná hmotnost pacienta	Snížená dávka	Standardní dávka
< 40 kg	10 mg každé 2 týdny	20 mg každé 2 týdny
≥ 40 kg	20 mg každé 2 týdny	40 mg každé 2 týdny

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 19. Frekvence vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentována v tabulce 20.

Tabulka 19
Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
PCDAI klinická remise a odpověď

	Standardní dávka 40/20 mg každé 2 týdny n = 93	Snížená dávka 20/10 mg každé 2 týdny n = 95	P hodnota*
Týden 26			
Klinická remise	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpověď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týden 52			
Klinická remise	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpověď	41,9 %	28,4 %	0,038
* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou.			

Tabulka 20
Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každé 2 týdny n = 33	Snížená dávka 20/10 mg každé 2 týdny n = 38	P hodnota¹
Vysazení kortikosteroidů			
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů²	n = 60	n = 57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštěle³	n = 15	n = 21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou.

² Léčba imunosupresivy může být dle úsudku zkoušejícího vysazena nejdříve v týdnu 26, pokud pacient splňuje kritéria klinické odpovědi.

³ Všechny píštěle, které při zahájení léčby secernovaly, jsou uzavřené na dvou návštěvách po sobě

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

Míry klinické remise podle PMS v týdnu 8 u pacientů v každé z dvojité zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 21.

Tabulka 21 Klinická remise podle PMS po 8 týdnech

	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n=30	Adalimumab^{b,c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n=47
Klinická remise	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2		
^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2		
^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2		
Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6		
Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílový parametr		

V týdnu 52 byly klinická remise podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická odpověď podle FMS (definovaná jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice podle FMS (definováno jako Mayo skóre endoskopie ≤ 1) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická remise podle FMS u pacientů s remisí v týdnu 8 a podíl subjektů v remisi bez kortikosteroidů podle FMS v týdnu 8 hodnoceny u pacientů, kteří dostávali adalimumab v 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 22).

Tabulka 22 Výsledky účinnosti po 52 týdnech

	Adalimumab^a Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n=31	Adalimumab^b Maximálně 40 mg jednou týdně n=31
Klinická remise u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpověď u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zhojení sliznice u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remise u pacientů s remisí s PMS v týdnu 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remise bez kortikosteroidů v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně ^c U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy Pozn.: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako pokles PUCAI o ≥ 20 bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI <10) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 23).

Tabulka 23 Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI

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

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

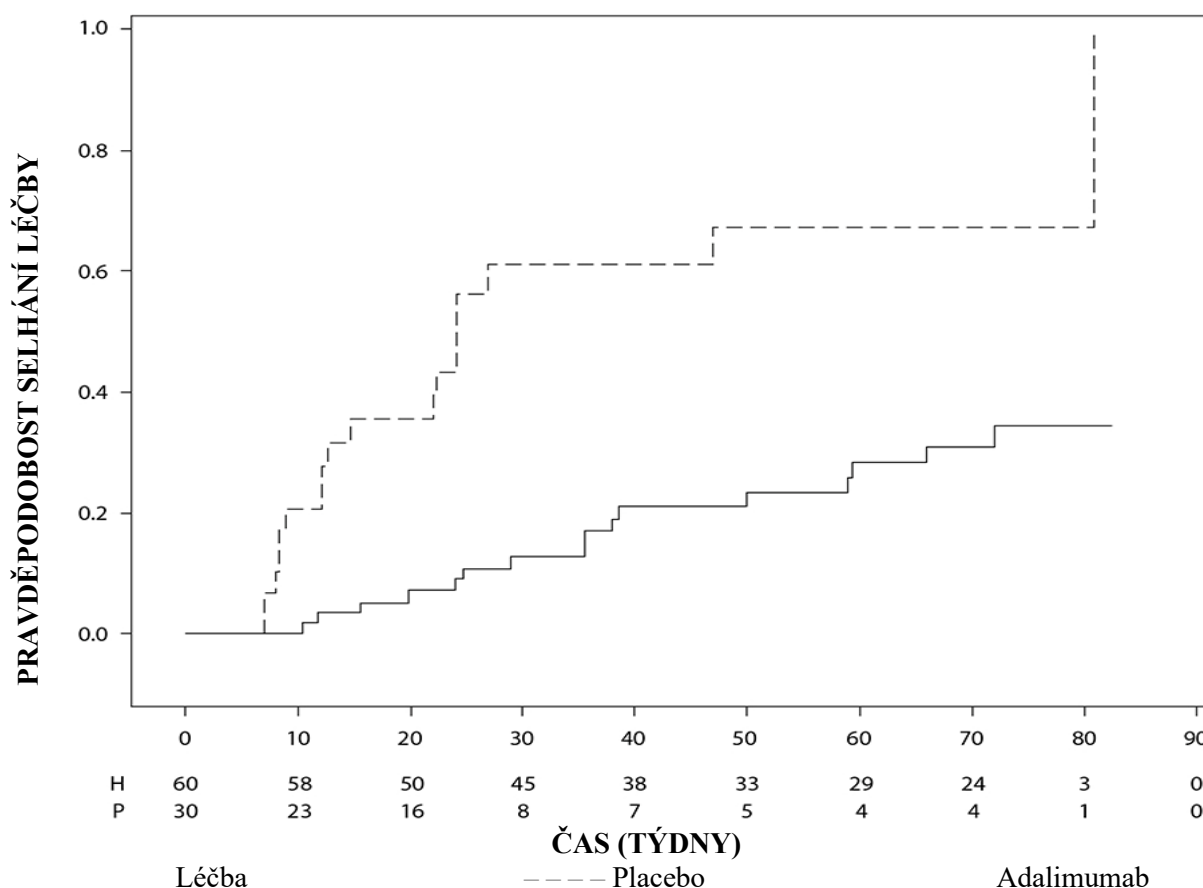
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s aktivní, ale neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali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

Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby⁴. 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 logrank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak ukazuje poměr 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



Pozn: A = placebo (počet s rizikem); A = adalimumab (počet s rizikem).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce v organismu

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 adalimumabu v dávce 40 mg jednou za dva týdny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou (RA) byly průměrné ustálené minimální koncentrace přibližně 5 µg/ml (bez současného podávání methotrexátu) a 8 až 9 µg/ml (se současně podávaným methotrexátem), v uvedeném pořadí. Nejnížší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním podávání 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

U dospělých pacientů s psoriázou byla průměrná nejnížší koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 5 µg/ml při léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden v monoterapii.

Při použití dávky 160 mg adalimumabu v týdně 0, následované dávkou 80 mg v týdně 2, bylo u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa dosaženo nejnížších sérových koncentrací adalimumabu

přibližně 7 – 8 µg/ml v týdnu 2 a 4. Průměrné nejnížší ustálené koncentrace v týdnu 12 do týdne 36 byly přibližně 8 – 10 µg/ml při léčbě dávkou adalimumabu 40 mg jednou týdně.

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

Při použití úvodní dávky 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 40 mg v týdnu 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukční fáze léčby dosaženo nejnížších 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 nejnížších 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 nejnížší 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 každé 2 týdny), nebo sníženou dávku (20/10 mg každé 2 týdny) v závislosti na 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 koncentrace adalimumabu v týdnu 52 9,5 ± 5,6 µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a 3,5 ± 2,2 µg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnížší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každé 2 týdny pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každé 2 týdny na jednu 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).

Při použití úvodní dávky 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2, bylo u pacientů s ulcerózní kolitidou během indukční fáze léčby dosaženo nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří dostávali udržovací dávku adalimumabu 40 mg každý druhý týden, byla pozorována průměrná ustálená minima hladin přibližně 8 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 nejnížší 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 (±SD) nejnížší 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. Předpokládáné expozice ukazují, že bez methotrexátu může úvodní dávka vést k počátečnímu zvýšení systémové expozice.

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

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

Na základě dat z klinické studie u pacientů s JIA (pJIA a ERA) byl stanoven vztah expozice-odpověď mezi plazmatickými koncentracemi a PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR₅₀ 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 ověřováno 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 vlivem adalimumabu. 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

Kyselina octová
Trihydrát natrium-acetátu
Glycin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být 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.

Předplněnou injekční stříkačku nebo pero uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo pera přípravku Yuflyma mají být uchovávány při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 31 dní. Předplněné injekční stříkačky a pera musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou v průběhu těchto 31 dní použity.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (ze skla třídy I) s pístem (brombutylová pryž), jehlou a jejím krytem (termoplastický elastomer).

Balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka (0,8 ml sterilního roztoku) se dvěma tampóny napuštěnými alkoholem.

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s chráničem jehly

Stříkačka je vyrobena ze skla třídy I a vybavena pístem (brombutylová pryž), jehlou a jejím krytem (termoplastický elastomer).

Balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly (0,8 ml sterilního roztoku) se 2 tampóny napuštěnými alkoholem.

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok v předplněném injekčním peru pro použití pacientem, obsahující předplněnou injekční stříkačku. Stříkačka v peru je vyrobena ze skla třídy I a vybavena pístem (brombutylová pryž), jehlou a jejím krytem (termoplastický elastomer).

Balení:

- 1 předplněné pero (0,8 ml sterilního roztoku) se dvěma tampóny napuštěnými alkoholem.
- 3 předplněná pera (0,8 ml sterilního roztoku), se 4 tampóny napuštěnými alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny varianty a 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

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s krytem jehly

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. února 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yuflyma 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Yuflyma 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s jednou dávkou o objemu 0,2 ml obsahuje 20 mg adalimumabu.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Yuflyma 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 (DMARD) nebyla dostatečná. Při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případě, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné, může být přípravek Yuflyma podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl ověřován u pacientů mladších 2 let.

Entezopatická artritida

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Yuflyma 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.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Yuflyma 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.

Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

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

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

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

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

Tělesná 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. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, musí být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

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

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

Entezopatická artritida

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

Tabulka 2. Dávka přípravku Yuflyma u pacientů s entezopatickou artritidou

Tělesná 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 ověřován u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let.

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

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

Tělesná hmotnost	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	Počáteční dávka 20 mg následně po týdnu se podá dávka 20 mg a poté se podává dávka 20 mg každý druhý týden
≥ 30 kg	Počáteční dávka 40 mg následně po týdnu se podá dávka 40 mg a poté se podává dávka 40 mg každý druhý týden

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

Je-li léčba adalimumabem indikována opětovně, 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.

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

Tabulka 4. Dávka adalimumabu u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Tělesná hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4
< 40 kg	40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2 Je-li zapotřebí rychlejší odpověď (s tím, že vyšší indukční dávka může zvýšit riziko nežádoucích účinků), lze použít dávku: 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 Je-li zapotřebí rychlejší odpověď (s tím, že vyšší indukční dávka může zvýšit riziko nežádoucích účinků), lze použít dávku: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	40 mg jednou za dva týdny

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování:

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

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

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

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

Uveitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Yuflyma u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 5). Yuflyma se podává subkutánní injekcí.

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

Tabulka 5. Dávka přípravku Yuflyma u pediatrických pacientů s uveitidou

Tělesná 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 Yuflyma 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.

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

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

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

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

Způsob podání

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

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

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepsa 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 infekce může stoupat při porušené funkci plic. Pacienti musí být proto pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekce včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Yuflyma. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Yuflyma 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, kokcidioiodomykóza, nebo blastomykóza, má být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Yuflyma je tě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Yuflyma k rozvoji nové infekce, mají být pečlivě sledováni a mají podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepsy, podávání přípravku Yuflyma 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 Yuflyma 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 zakončení.

Tuberkulóza

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

Před zahájením léčby přípravkem Yuflyma 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, dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a dřívější nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření (tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku), přičemž se lze řídit místními doporučeními. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v informační kartičce 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 Yuflyma 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 antituberkulózní profylaxe započata ještě před zahájením léčby přípravkem Yuflyma a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití antituberkulózní profylaxe je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Yuflyma 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 Yuflyma nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání/snížení tělesné 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 zakončení.

U pacientů, u nichž se rozvinou známky a příznaky, jako je horečka, malátnost, úbytek tělesné hmotnosti, pocení, kašel, dyspnoe nebo plicní infiltráty či jiné závažné systémové onemocnění s nebo

bez doprovodného šoku, je třeba pomýšlet na možnost invazivní plísňové infekce; používání přípravku Yuflyma 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 antagonisty TNF včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými přenašeči tohoto viru (tj. mají pozitivní nález povrchového antigenu). Některé z případů byly fatální. Pacienti musí být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započítím léčby přípravkem Yuflyma. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitidy B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou této nemoci.

Přenašeči HBV vyžadující léčbu přípravkem Yuflyma mají být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či příznaků aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje, vypovídající o léčbě pacientů, přenašečů HBV, kombinaci antagonisty TNF a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Yuflyma 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 exacerpace klinických příznaků nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillainova-Barrého syndromu. Předepisující lékaři musí opatrně zvážit použití přípravku Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 antagonisty TNF hlášeny případy leukémie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukémie a jiných maligních onemocnění.

V postmarketingovém období byly u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (≤ 18 let při zahájení léčby), 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, spojené 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 přípravku Yuflyma je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Yuflyma vyloučit (viz bod 4.8).

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by léčba adalimumabem dále pokračovala i u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Yuflyma 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 terapií PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Yuflyma. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně adalimumabu, 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 chorobou plicní (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 antagonisty TNF u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku silného kouření.

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, kteří mají zvýšené riziko dysplazie nebo karcinomu tlustého střeva (například pacienti s dlouhodobou ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou) nebo pacienti s anamnézou dysplazie či karcinomu tlustého střeva, mají být v pravidelných intervalech před zahájením léčby a v průběhu onemocnění vyšetřeni. Součástí vyšetření má být (podle místních směrnic) kolonoskopie a biopsie.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. 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 Yuflyma 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 23složkovou pneumokokovou vakcínu a trísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

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

Pacienti léčení přípravkem Yuflyma mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, které byly *in utero* adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, která byla matce v průběhu 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 Yuflyma podávat s opatrností. Přípravek Yuflyma 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 Yuflyma ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Yuflyma 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 Yuflyma vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Yuflyma nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARD 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 přípravky DMARD (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje s ohledem na možné zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí a jiných potenciálních farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Operace

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 Yuflyma, 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 ciotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že adalimumab nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Viz bod Očkování výše.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,2ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adalimumab byl ověřován 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 adalimumab s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARD nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat adalimumab s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARD 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 používání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Yuflyma.

Těhotenství

Z velkého počtu přibližně 2100 do konce gravidity prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1500 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. U sekundárních cílových parametrů (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 negativně ovlivněna metodickými omezeními studie, například malou velikostí sledované populace a absencí randomizace.

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 α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být podáván 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, která byla matka v průběhu těhotenství podána.

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 imunoglobulinu G probíhá jeho proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze přípravek Yuflyma 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 Yuflyma má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Yuflyma 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 cest dýchacích a sinusitida), reakce v místě injekce (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolest hlavy a muskuloskeletální bolest.

U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. TNF antagonisté jako adalimumab ovlivňují imunitní systém, a jejich užití může zhoršovat 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 leukémie, lymfomů a HSTCL).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, 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 tem, 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 6 dále: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) 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 6
Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální myotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomýkózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida ¹⁾

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie ¹⁾
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom ¹⁾ , karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) ¹⁾ , Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie,
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitida
	Vzácné	Anafylaxe ¹⁾
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení hladiny 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	Parestzie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda ¹⁾ , třes, neuropatie

	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillainův-Barrého syndrom) ¹⁾
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 ¹⁾ , arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromoflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie, ¹⁾ intersticiální plicní onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek ¹⁾
	Vzácné	Plicní fibróza ¹⁾
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Krvácení z gastrointestinálního traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje

	Vzácné	Perforace střeva ¹⁾
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení hladin jaterních enzymů
	Méně časté	Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení hladiny bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B ¹⁾ , autoimunní hepatitida ¹⁾
	Není známo	Selhání jater ¹⁾
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka (včetně exfoliativního vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) ¹⁾ , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie ¹⁾ , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevensův-Johnsonův syndrom ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kožní vaskulitida ¹⁾ , lichenoidní kožní reakce ¹⁾
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy ¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematodes
	Vzácné	Lupus-like syndrom ¹⁾
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě vpichu (včetně erytému v místě vpichu)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie ¹⁾
	Méně časté	Záněty
Vyšetření *	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti ²⁾
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

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

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

¹⁾ včetně údajů ze spontánního hlášení

²⁾ Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hladiny 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.

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 vpichu

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

Infekce

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

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

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých i pediatrických pacientů s adalimumabem byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná nebo mimoplicní histoplasmóza, blastocystóza, kokcidiodomykóza, 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. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

V průběhu kontrolovaného období klíčových klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5291 pacientů a 3444 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 1000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se dlaždicobuněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1000 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 1000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1000 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 1000 pacientoroků léčby. Spontánně hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,3 na 1000 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 v týdnu 24 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ se nevyskytlo v klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou.

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

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 hodnotících léčbu Crohnovy choroby u dospělých byl pozorován vyšší výskyt malignit a závažných infekcí při kombinaci adalimumabu s azathioprinem/6merkaptopurinem než u adalimumabu samotného.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to

pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Yuflyma 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 indukovanou nebo regulovanou TNF, včetně změn v hladinách adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC50 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 α . Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo zhojení sliznic 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 starších 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhalo nejméně jedno chorobu modifikující antirevmatikum a methotrexát v dávkách 12,5 – 25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyl dostatečně účinný, a to 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 starších 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhalo nejméně jedno chorobu modifikující antirevmatikum. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnech mezi nimi, nebo bylo podáváno stále placebo – jednou týdně po stejné období. 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 starší 18 let 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 léčivé 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 starší 18 let. 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 nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placeba každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii RA V bylo hodnoceno 799 dospělých pacientů s aktivní, středně těžkou až těžkou 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 výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 v týdnu 24 nebo 26. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v týdnu 52 zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární výsledný ukazatel 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 7.

Tabulka 7
ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích
(procento pacientů)

Odpověď	Studie RA I ^{a**}		Studie RA II ^{a**}		Studie RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 měsíců	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %

Odpověď	Studie RA I ^{a**}		Studie RA II ^{a**}		Studie RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 50						
6 měsíců	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 měsíců	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

^a Studie RA I za 24 týdnů, studie RA II za 26 týdnů a studie RA III za 24 a 52 týdnů

^b adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

** p < 0,01, adalimumab versus placebo

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

V otevřené návazné fázi studie RA III 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 ve stejné léčbě 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 (79,0 %) 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 týdnu 52 a odpověď přetrvávala i v týdnu 104 (viz tabulka 8).

Tabulka 8
Odpověď ACR ve studii RA V
(procento pacientů)

Odpověď	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
ACR 20						
Týden 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Týden 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Týden 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317

Odpověď	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Týden 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Týden 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Týden 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

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

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem + methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

V otevřené návazné 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 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinovaná terapie adalimumabem a methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska utlumení choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď ve dvou monoterapeutických ramenech byla podobná ($p = 0,447$). Ze 342 pacientů, kteří se účastnili otevřené prodloužené fáze studie a byli randomizováni k léčbě adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, dokončilo 10 let léčby adalimumabem 171 pacientů. Z nich po 10 letech dosáhlo remise 109 pacientů (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 9).

Snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů v otevřené návazné fázi RA studie 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 hladiny mTSS. Po 10 letech bylo 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. U 40 z nich se neprokázala progresse strukturálního poškození (změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem).

Tabulka 9
Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týden	Placebo/ MTX- adalimumab/ MTX (95% interval spolehlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre eroze	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a methotrexát

^b 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly mezi methotrexátem a adalimumabem ve změně skóre.

^c na základě analýzy pořadí

^d Zúžení kloubní šterbiny

Ve studii RA V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 10).

Tabulka 10
Průměrné radiografické změny v týdnu 52 ve studii RA V

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

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

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem + methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez 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 střední 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 kombinací adalimumab + methotrexát. 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 posuzovány indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním cílovým parametrem pv týdnu 52 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

stejně výsledky v týdnu 52. Tyto poznatky jsou podporovány i výsledky dotazníku SF 36 u všech dávek/režimů adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením celkového skóre za fyzické komponenty (PCS) a statisticky významným zlepšením skóre bolesti a vitality při podávání 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 pacientů, kteří dosáhli zlepšení fyzických funkcí a pokračovali 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 fyzické komponenty v dotazníku SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinované léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem či adalimumabem v týdnu 52, a tento rozdíl se udržel až do týdne 104. Mezi 250 pacienty, kteří dokončili otevřenou návaznou studii RA V, bylo po dobu 10 let léčby zachováno zlepšení fyzických funkcí.

Ložisková psoriáza u dospělých

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

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A bylo pacientům podáváno placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti, u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre Physician's Global Assessment (PGA) se pohybovalo od „středně těžkého“ (53 % sledovaných pacientů) 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 16týdenní léčbě. Pacientům, kteří užívali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI ≥ 50 v týdnu 8 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 návazné 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 11 a 12).

Tabulka 11
Studie Ps I (REVEAL) Výsledky účinnosti za 16 týdnů

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

Tabulka 12
Studie Ps II (CHAMPION) Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n = 53 n (%)	MTX n = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny n = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: čistý/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}
^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo ^b p < 0,001 adalimumab vs. methotrexát ^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo ^d p < 0,05 adalimumab vs. methotrexát			

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

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené návazné studie. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů odpovědi PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo úrovně „čistý/minimální“ v PGA. V analýzách, v nichž byli za nereagující považováni všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navyšování dávky, bylo u 69,6 % pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo odpovědi PASI 75 a u 55,7 % úrovně „čistý/minimální“ v PGA.

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené návazné 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 střední 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), kterým byl znovu nasazen adalimumab, mělo po 16 týdnech léčby úroveň „čistý/minimální“ v PGA, bez ohledu na případný relaps během období vysazení (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 návazné 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 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 nebo chodidla ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (30,6 % versus 4,3 %, resp. [P = 0,014]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti 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 13). 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 13
Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

Primární cílový parametr	Týden 16 Placebem kontrolované		Týden 26 Placebem kontrolované		Týden 52 Otevřené podávání
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny N=109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny N=109	Adalimumab 40 mg každé 2 týdny n = 80
mNAPSI $\geq$ 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F stupeň „čistý/minimální“ a zlepšení o $\geq$ 2 stupně (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo					

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

Crohnova choroba u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CAI) $\geq$ 220 a $\leq$ 450) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné

podávání konstantních dávek aminosylycylátů, kortikosteroidů 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 antagonisty TNF randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin; pacienti užívalí placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg 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 vyřazeni nebyli tak 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.

Četnost vyvolaných remisí a odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 14.

Tabulka 14
Indukce klinické remise a odpovědi
(procento pacientů)

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

Všechny hladiny 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. Délka remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 15. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici antagonistům TNF.

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 15
Přetrvání klinické remise a odpovědi (procento pacientů)

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

*p<0,001 pro párové porovnání adalimumabu s placebem.

**p<0,02 párové porovnání hodnot versus placebo.

^a Z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy.

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených adalimumabem a jen 30 % pacientů s placebem. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4, profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po týdnu 12 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 117 a 189 z 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 pacientů

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

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo vícesložkovým parametrem zohledňujícím zánětlivé léze na cévách chorioretinálních a retinálních, grading buněk přední komory, zákal sklivce a nejlépe korigovanou zrakovou ostrost (BCVA).

Pacienti, kteří absolvovali studie UV I a UV II, mohli být zařazeni do nekontrolované dlouhodobé prodloužené studie s původně plánovanou dobou trvání 78 týdnů. Pacienti mohli pokračovat v hodnocené léčbě i po týdnu 78 – dokud pro ně nebyl dostupný adalimumab.

Klinická odpověď

Výsledky z obou studií prokázaly statisticky významné snížení rizika selhání léčby u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s pacienty dostávajícími placebo (viz tabulka 16). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 1).

Tabulka 16
Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

Analýza léčby	N	N selhání (%)	Medián času do selhání (měsíce)	HR ^a	CI 95% pro HR ^a	p hodnota ^b
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumabum	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumabum	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

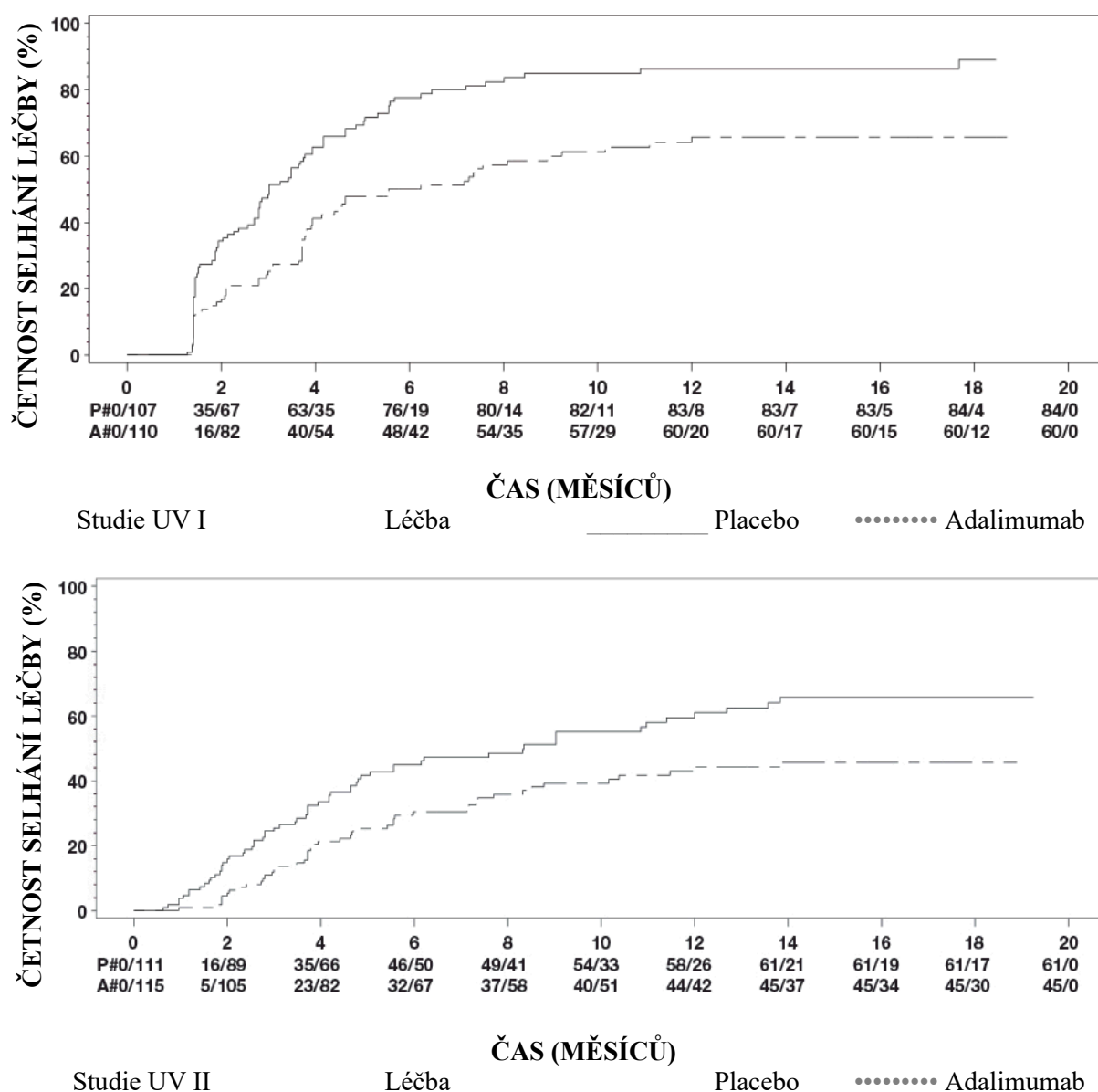
Poznámka: Selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

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

^b 2stranná P hodnota z log-rank testu.

^c NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových pacientů.

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



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

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

Ze 424 pacientů zařazených do nekontrolovaných dlouhodobých prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 pacientů považováno za nezpůsobilé (např. vyvinuly se sekundární komplikace diabetické retinopatie v důsledku katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů dosáhlo 269 (74 %) hodnotitelných pacientů 78 týdnů otevřené léčby adalimumabem. Na základě přístupu pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk $\leq 0,5+$, VH stupeň $\leq 0,5+$) na současné dávce steroidů $\leq 7,5$ mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení o < 5 písmen) u 88,6 % očí v týdnu 78. Údaje po týdnu 78 byly s těmito výsledky obecně konzistentní, ale počet registrovaných účastníků potom poklesl. Z pacientů, kteří ze studie odešli předčasně, jich 18 % odešlo kvůli nežádoucím účinkům a 8 % z důvodu nedostatečné odpovědi na adalimumab.

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině subskóre, přičemž ve studii UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán u celkového vidění, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II celkového vidění a duševního zdraví. Číselné hladiny neukazovaly, že by adalimumab zlepšil barevné vidění ve studii UV I a barevné a periferní vidění či vidění na blízko ve studii UV II.

Imunogenita

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.

U pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4 až 17 let byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 15,8 % (27 ze 171) pacientů léčených adalimumabem. U pacientů, kteří nedostávali současně methotrexát, byla incidence 25,6 % (22 z 86) ve srovnání s 5,9 % (5 z 85) v případě, kdy byl adalimumab používán jako doplňková léčba k methotrexátu. U pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až < 4 roky a ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 7 % (1 z 15) pacientů a jeden pacient dostával současně methotrexát.

U pacientů s entezopatickou artritidou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 10,9 % (5 ze 46) pacientů léčených adalimumabem. U pacientů, kteří nebyli současně léčeni methotrexátem, byla incidence 13,6 % (3 z 22), ve srovnání s 8,3 % (2 z 24), pokud byl adalimumab přidán k methotrexátu.

Pacientům ve studiích v indikaci revmatoidní artritida I, II a III byly v různých časových okamžicích prováděny testy na přítomnost protilátek proti adalimumabu, a to v průběhu 6 až 12měsíčního období léčby. V pivotních studiích byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 5,5 % (58 z 1 053) pacientů léčených adalimumabem, ve srovnání s 0,5 % (2 ze 370) pacientů léčených placebem. U pacientů, kteří současně neužívali methotrexát, byla incidence 12,4 % ve srovnání s 0,6 % pacientů, kterým byl adalimumab přidán k methotrexátu.

U pediatrických pacientů s psoriázou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 5 ze 38 subjektů (13 %) léčených 0,8 mg/kg adalimumabu v monoterapii.

U dospělých pacientů s psoriázou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 77 z 920 subjektů (8,4 %) léčených adalimumabem v monoterapii.

U dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou, léčených dlouhodobě adalimumabem v monoterapii, kteří se účastnili studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen, byl počet protilátek proti adalimumabu po znovunasazení (u 11 z 482 pacientů, 2,3 %) podobný jako jejich počet pozorovaný před vysazením léčiva (u 11 z 590 pacientů, 1,9 %).

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou byl u pacientů, kteří dostávali adalimumab, počet protilátek proti adalimumabu 3,3 %.

U pacientů s Crohnovou chorobou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 7 z 269 subjektů (2,6 %).

U dospělých pacientů s neinfekční uveitidou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 4,8 % (12 z 249) pacientů léčených adalimumabem.

Protože imunogenní analýzy jsou specifické pro příslušný přípravek, není možné kvantitativní srovnání proti jiným přípravkům.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX jím dosud nebyli léčeni nebo byl vysazen minimálně dva týdny před podáním hodnoceného přípravku. Pacienti, kteří zůstali na stabilních dávkách 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/m² 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 17.

Tabulka 17
Rozložení pacientů podle věku a dávky adalimumabu, podávané v průběhu OL LI fáze

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

Pacienti, kteří vykazovali v týdnu 16 odpověď v pediatrickém ACR 30, byli vhodní k randomizaci do dvojité zaslepené fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí byla: zhoršení o ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem u ≥ 3 ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost ≥ 2 kloubů s aktivní chorobou a zlepšení o > 30 % u max. 1 ze 6 kritérií. Po 32 týdnech léčby nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze.

Tabulka 18
Odpovědi v Ped ACR 30 ve studii s JIA

Rozvrstvení	MTX		Bez MTX	
Fáze				
OL-LI, 16 týdnů				
Odpověď v Ped ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Výsledky účinnosti				
Dvojitě zaslepených 32 týdnů	Adalimumab / MTX (n=38)	Placebo / MTX (n=37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)

Rozvrstvení	MTX		Bez MTX	
Fáze				
Vzplanutí onemocnění na konci 32 týdnů ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medián doby do vzplanutí onemocnění	> 32 týdnů	20 týdnů	> 32 týdnů	14 týdnů

^a Odpovědi v Ped. ACR 30/50/70 v týdnu 48 významně vyšší než u pacientů léčených placebem

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Mezi těmi, kteří dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n=144), přetrvávala odpověď v pediatrickém ACR 30/50/70/90 po dobu až šesti let v otevřené prodloužené (OLE, open-label extension) fázi u těch pacientů, kteří dostávali adalimumab v průběhu celé studie. Krom toho všech 19 pacientů, 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 při léčbě kombinací adalimumab + MTX obecně lepší a bylo méně pacientů s protilátkami, než při monoterapii adalimumabem. Uvážíme-li tyto výsledky, doporučuje se, aby byl přípravek Yuflyma používán v kombinaci s MTX a v monoterapii jen u těch pacientů, u nichž není užívání MTX vhodné (viz bod 4.2).

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v otevřené multicentrické studii u 32 dětí (ve věku 2 až < 4 roky nebo starší, ale s tělesnou hmotností < 15 kg) s aktivní, středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu 24 týdnů. V průběhu studie užívala většina pacientů současně methotrexát a u menšího množství případů bylo hlášeno užívání kortikosteroidů nebo NSA.

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

Entezopatická artritida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité 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/m² tělesného povrchu (BSA) adalimumabu do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu 12 týdnů. Po dvojité zaslepeném období následovalo otevřené období (OL), během kterého pacienti dostávali 24 mg/m² 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 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 entezitidou, 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 ≥ 4 či > 20 % BSA nebo > 10 % BSA s velmi silnými lézemi nebo PASI ≥ 20 či ≥ 10 s klinicky relevantním postižením obličeje, genitálie nebo rukou/chodidel), kteří neadekvátně reagovali na lokální terapii a helioterapii nebo fototerapii.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každé 2 týdny (do maximální dávky 40 mg), 0,4 mg/kg každé 2 týdny (do maximální dávky 20 mg) nebo methotrexát 0,1 – 0,4 mg/kg týdně (do maximální dávky 25 mg). V týdnu 16 dosáhlo pozitivní odpovědi týkající se účinnosti (např. PASI 75) více pacientů randomizovaných do skupiny používající adalimumab v dávce 0,8 mg/kg než pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny používající 0,4 mg/kg každé 2 týdny nebo methotrexát.

Tabulka 19
Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy a pediatrických pacientů

	MTX ^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každé 2 týdny N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Čistý/minimální ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = methotrexát ^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX ^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX		

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

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.

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 pacientů 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 . U pacientů musela selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

Všichni pacienti absolvovali otevřenou indukční léčbu v dávkách podle výchozí tělesné hmotnosti: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 u pacientů ≥ 40 kg, lehčí pacienti pak 80 mg a 40 mg.

V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 v závislosti na tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená, nebo standardní dávka, jak je patrné z tabulky 20.

Tabulka 20 Udržovací režim

Tělesná hmotnost pacienta	Snížená dávka	Standardní dávka
< 40 kg	10 mg každé 2 týdny	20 mg každé 2 týdny
≥ 40 kg	20 mg každé 2 týdny	40 mg každé 2 týdny

Výsledky hodnocení účinnosti

Primárním cílovým parametrem 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 21. Frekvence vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentována v tabulce 22.

Tabulka 21
Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
PCDAI klinická remise a odpověď

	Standardní dávka 40/20 mg každé 2 týdny n = 93	Snížená dávka 20/10 mg každé 2 týdny n = 95	P hodnota*
Týden 26			
Klinická remise	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpověď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týden 52			
Klinická remise	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpověď	41,9 %	28,4 %	0,038
* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou.			

Tabulka 22
Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každé 2 týdny	Snížená dávka 20/10 mg každé 2 týdny	P hodnota¹
Vysazení kortikosteroidů	n = 33	n = 38	
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů²	n = 60	n = 57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštěle³	n = 15	n = 21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou.

² Léčba imunosupresivy může být dle úsudku zkoušejícího vysazena nejdříve v týdnu 26, pokud pacient splňuje kritéria klinické odpovědi.

³ Všechny píštěle, které při zahájení léčby secernovaly, jsou uzavřené na dvou návštěvách po sobě

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.

Uveitida u pediatrických pacientů

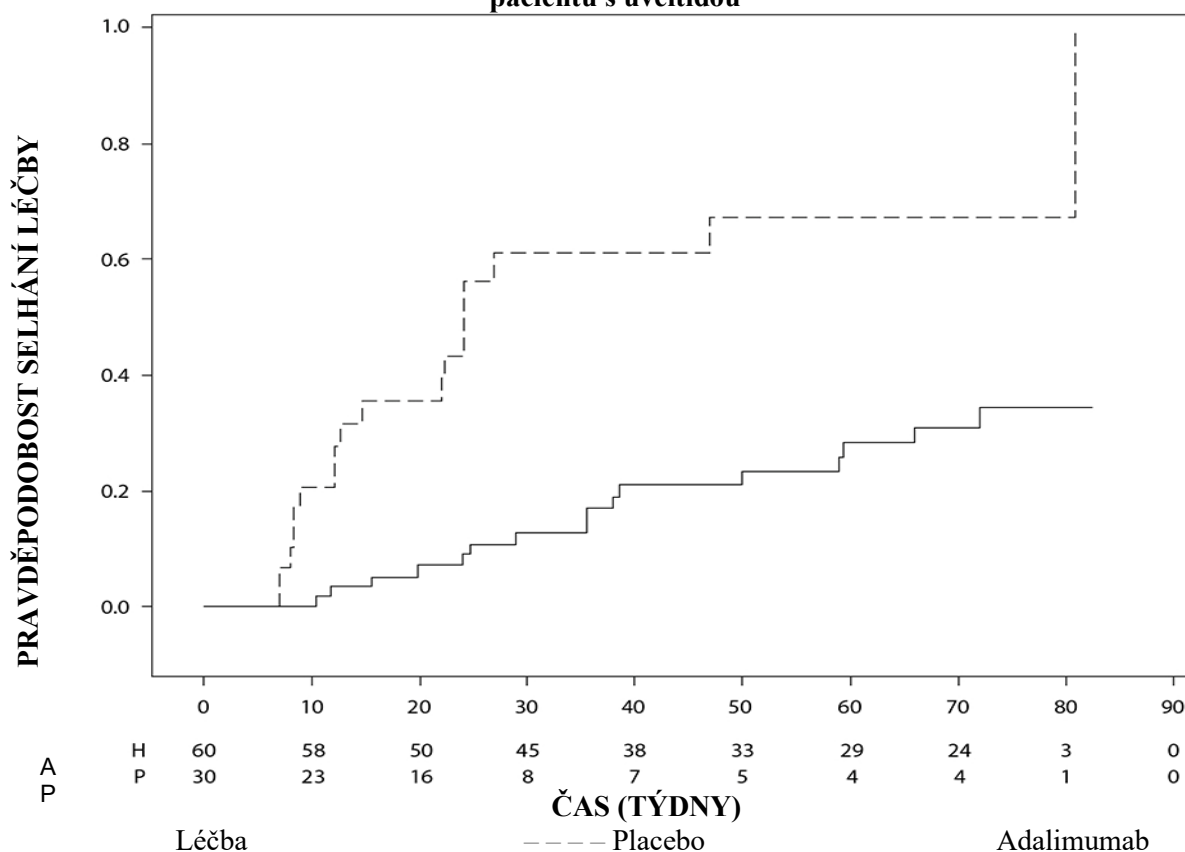
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s aktivní, ale neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali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

Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby⁴. 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 přerušování 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 logrank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak ukazuje poměr rizik (HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



Poznámka: P = placebo (počet s rizikem); A = adalimumab (počet s rizikem).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce v organismu

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu v séru v ustáleném stavu (hladiny měřené od 20. do 48. týdne) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) při současném podávání methotrexátu.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m², 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/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý Týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace (hladiny naměřené v týdnu 24) adalimumabu v ustáleném stavu 8,8 ± 6,6 µg/ml při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml při současném podávání methotrexátu.

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

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 každé 2 týdny), nebo sníženou dávku (20/10 mg každé 2 týdny) v závislosti na tělesné hmotnosti. Průměrné nejnižší (±SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacientů ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacientů < 40 kg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu v týdnu 52 9,5 ± 5,6 µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a 3,5 ± 2,2 µg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každé 2 týdny pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každé 2 týdny na jednu 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 PedACR₅₀ 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 EC_{50} 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 adalimumabu v dávce 40 mg jednou za dva týdny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou (RA) byly průměrné ustálené minimální koncentrace přibližně 5 µg/ml (bez současného podávání methotrexátu) a 8 až 9 µg/ml (se současně podávaným methotrexátem), v uvedeném pořadí. Nejnížší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním podávání 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

U dospělých pacientů s psoriázou byla průměrná nejnížší koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 5 µg/ml při léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden v monoterapii.

Při použití úvodní 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 nejnížších 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 nejnížších 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 nejnížší ustálené hladiny přibližně 7 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 ≥ 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 studii 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 vlivem adalimumabu. 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

Kyselina octová
Trihydrát natrium-acetátu
Glycin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

33 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky přípravku Yuflyma mají být uchovávány při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 31 dní. Předplněné injekční stříkačky musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou v průběhu těchto 31 dní použity.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Yuflyma 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (ze skla třídy I) s pístem (brombutylová pryž), jehlou a jejím krytem (termoplastický elastomer).

Balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka (0,2 ml sterilního roztoku) se dvěma tampóny napuštěnými alkoholem.
- 2 předplněné injekční stříkačky (0,2 ml sterilního roztoku), se 2 tampóny napuštěnými alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny varianty a 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

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Yuflyma 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. února 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ 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 BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

CELLTRION INC.

20 Academy-ro 51 beon-gil

Yeonsu-gu

22014 Incheon

Korejská republikaNázev a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7

City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath K32 YD60

Irsko

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13,

89231 Neu Ulm,

Německo

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles,

06410, Biot,

Francie

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Německo

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Španělsko

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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Yuflyma na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout o obsahu a formě vzdělávacího programu, v němž budou uvedeny komunikační prostředky, způsob distribuce a další aspekty programu, s příslušným národním orgánem. Vzdělávací program se sestává z informační karty pacienta.

Informační karta pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musí pacient znát před léčbou přípravkem Yuflyma a v jejím průběhu. Cílem informační karty je upozornit na riziko závažných infekcí, tuberkulózy, malignit, demyelinizačních poruch (včetně roztroušené sklerózy, syndromu Guillainova-Barrého a zánětu očního nervu) a onemocnění BCG po očkování živou BCG vakcínou u kojenců, kteří byli přípravku Yuflyma vystaveni in utero.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je Yuflyma uváděna na trh, obdrželi všichni zdravotničtí pracovníci, u kterých se předpokládá, že budou adalimumab předepisovat a všichni pacienti, u kterých se předpokládá, že budou adalimumab používat nebo k němu budou mít přístup, tyto edukační materiály:

Informační kartu pacienta (pro dospělé i dětské pacienty) obsahující tyto důležité informace:

- Sdělení, že léčba přípravkem Yuflyma může zvýšit riziko infekcí, včetně tuberkulózy, riziko rakoviny a problémů s nervovým systémem;
- Příznaky těchto rizikových potíží a pokyny kdy kontaktovat lékaře;
- Sdělení, že je důležité vyhnout se očkování živými vakcínami a informace o léčbě pro zdravotnické pracovníky pro případ těhotenství u léčené pacientky;
- Pokyny k zaznamenání názvu a čísla šarže léčivého přípravku k zajištění jeho sledovatelnosti;
- Kontaktní údaje lékaře, který adalimumab předepsal.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, glycin, polysorbát 80, voda pro injekci.
Další informace najdete 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

1 předplněná injekční stříkačka s chráničem jehly
2 tampóny napuštěné alkoholem

2 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly
2 tampóny napuštěné alkoholem

4 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly
4 tampóny napuštěné alkoholem

6 předplněných injekčních stříkaček s chráničem jehly
6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému 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.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněné injekční stříkačky uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Informace o alternativním uchovávání naleznete v příbalové informaci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1513/001 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/20/1513/002 2 předplněné injekční stříkačky

EU/1/20/1513/003 4 předplněné injekční stříkačky

EU/1/20/1513/004 6 předplněných injekčních stříkaček

EU/1/20/1513/005 1 předplněná injekční stříkačka s chráničem jehly

EU/1/20/1513/006 2 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

EU/1/20/1513/007 4 předplněné injekční stříkačky s chráničem jehly

EU/1/20/1513/008 6 předplněných injekčních stříkaček s chráničem jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Yuflyma 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

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

Yuflyma 40 mg injekce
adalimumab
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 NA PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, glycin, polysorbát 80, voda pro injekci.
Další informace najdete 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.

Pouze k jednorázovému 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.

Pro další možnosti uchovávání viz příbalová informace.

Předplněné pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněná pera uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1513/009 1 předplněné pero

EU/1/20/1513/010 2 předplněná pera

EU/1/20/1513/011 4 předplněná pera

EU/1/20/1513/012 6 předplněných per

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Yuflyma 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

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

Yuflyma 40 mg injekce
adalimumab
Subkutánní podání

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 NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná 0,8ml injekční stříkačka obsahuje 80 mg adalimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, glycin, polysorbát 80, voda pro injekci.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

2 tampóny napuštěné alkoholem

1 předplněná injekční stříkačka s chráničem jehly

2 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému 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.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Informace o alternativním uchovávání naleznete v příbalové informaci.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1513/013 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/20/1513/014 1 předplněná injekční stříkačka s chráničem jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Yuflyma 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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

Yuflyma 80 mg injekce
adalimumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mg/0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné 0,8ml pero obsahuje 80 mg adalimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, glycin, polysorbát 80, voda pro injekci.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero

2 tampóny napuštěné alkoholem

3 předplněná pera

4 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému 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.

Pro další možnosti uchovávání viz příbalová informace.

Předplněné pero uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněná pera uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1513/015 1 předplněné pero
EU/1/20/1513/016 3 předplněná pera

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Yuflyma 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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

Yuflyma 80 mg injekce
adalimumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mg/0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yuflyma 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná 0,2 ml injekční stříkačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, glycin, polysorbát 80, voda pro injekci.
Další informace najdete 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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému 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.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Informace o alternativním uchovávání naleznete v příbalové informaci.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1513/017 2 předplněné injekční stříkačky
EU/1/20/1513/018 1 předplněná injekční stříkačka

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Yuflyma 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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

Yuflyma 20 mg injekce
adalimumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/0,2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto 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.
- Lékař Vám rovněž vydá **karta pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými se musíte seznámit před zahájením léčby přípravkem Yuflyma a během léčby přípravkem Yuflyma. Kartu s sebou noste po dobu léčby a čtyři měsíce po poslední injekci přípravku Yuflyma.
- 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 i 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 Yuflyma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yuflyma používat
3. Jak se přípravek Yuflyma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yuflyma uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Yuflyma a k čemu se používá

Přípravek Yuflyma obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obraný) systém těla.

Přípravek Yuflyma je určen k léčbě následně uvedených zánětlivých onemocnění:

- Revmatoidní artritida
- Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- Entezopatická artritida
- Ankylozující spondylitida
- Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- Psoriatická artritida
- Ložisková psoriáza
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- Ulcerózní kolitida
- Neinfekční uveitida

Léčivou látkou v přípravku Yuflyma je adalimumab, lidská monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na konkrétní strukturu (cíl) v těle.

Cílem pro adalimumab je konkrétní bílkovina, tzv. tumor nekrotizující faktor (TNF α), která se podílí na imunitní obraně těla a jejíž množství stoupá při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Yuflyma se váže na TNF α a tak tlumí zánět u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Yuflyma se používá k léčbě středně těžké až těžké revmatoidní artritidy u dospělých. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Přípravek Yuflyma lze také použít k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Yuflyma může zpomalit poškození kloubů způsobené zánětlivým onemocněním a může usnadnit volnější pohyb.

Lékař rozhodne, zda bude přípravek Yuflyma používán s methotrexátem nebo samotný.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Yuflyma se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Lékař rozhodne, zda bude přípravek Yuflyma používán s methotrexátem nebo samotný.

Entezopatická artritida

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů a míst, kde se šlachy napojují na kosti.

Přípravek Yuflyma se používá k léčbě entezopatické artritidy u pacientů od 6 let. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Yuflyma se používá k léčbě těžké ankylozující spondylitidy a axiální spondyloartritidy bez radiografického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, které obvykle doprovází lupénku.

Yuflyma se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Yuflyma může zpomalit poškození kloubů způsobené onemocněním a usnadnit jejich pohyb. Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé.

Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých a
- těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých lokální léčba a fototerapie neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je chronické a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Může se projevovat vznikem uzlíků citlivých na dotek a abscesů (vředů), z nichž může vytékat hnis. Nemoc nejčastěji postihuje určité oblasti pokožky, např. pod prsy, podpaží, vnitřní části stehen, třísla a hýždě. Na postižených místech může také dojít ke zjizvení.

Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících ve věku 12 až 17 let.

Yuflyma může snížit počet uzlíků a abscesů způsobených onemocněním a bolest, kterou nemoc často způsobuje. Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu. Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Neinfekční uveitida

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Yuflyma se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou a 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 nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Yuflyma tento zánět tlumí.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yuflyma používat

Nepoužívejte přípravek Yuflyma:

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte těžkou infekci včetně aktivní tuberkulózy (viz bod „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, například 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 Yuflyma se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže se vyskytnou alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte další injekci přípravku Yuflyma a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postihující jednu část těla (například bérceový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Yuflyma na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Yuflyma můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte poškozenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné; může jít o:
 - tuberkulózu,
 - infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi,
 - závažné infekce v krvi (sepsy).

Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité informovat lékaře, pokud se vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby. Lékař může doporučit přerušení léčby přípravkem Yuflyma.

- Informujte svého lékaře, pokud pobýváte v oblastech velmi častého výskytu plísňových infekcí (například histoplasmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza), nebo pokud do takových oblastí cestujete.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují jejich riziko.
- Pokud jste starší 65 let, riziko infekcí při používání přípravku Yuflyma bude vyšší. Během této léčby proto musíte vy i lékař věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce. Je důležité informovat lékaře, pokud se vyskytnou známky infekce, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Tuberkulóza

- Je velmi důležité informovat lékaře, pokud jste prodělal (a) tuberkulózu nebo jste byla(a) v těsném kontaktu s někým, kdo ji měl. Jestliže máte aktivní tuberkulózu, přípravek Yuflyma nepoužívejte.

- U pacientů léčených přípravkem Yuflyma byly hlášeny případy tuberkulózy; před zahájením léčby přípravkem Yuflyma vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění nevyskytly. To znamená, že podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto testů a jejich výsledky mají být zaznamenány do informační **karty pacienta**.
- K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i přes preventivní léčbu.
- Pokud se objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned lékaři.

Hepatitida B

- Jestliže jste přenašečem viru hepatitidy typu B, máte aktivní formu této nemoci nebo jste jí ohrožen(a), řekněte to svému lékaři.
 - Lékař by měl provést test na infekci HBV. Přípravek Yuflyma může způsobovat reaktivaci (obnovení) hepatitidy B u lidí, kteří jsou přenašeči tohoto viru.
 - V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení funkce imunitního systému, může dojít k aktivaci viru HBV a ohrožení vašeho života.

Operace nebo stomatologický zákrok

- Pokud se chystáte na operaci nebo zákrok u zubaře, informujte lékaře o léčbě přípravkem Yuflyma. Lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Yuflyma.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (nemoc postihující ochranný obal nervů, např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete přípravek Yuflyma dostávat. Pokud se objeví příznaky jako změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Během léčby přípravkem Yuflyma nesmíte dostat některé očkovací látky, které by mohly vyvolat vznik infekce.
 - Než dostanete jakoukoli vakcínu, poraďte se se svým lékařem.
 - Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali, pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Yuflyma.
 - Pokud jste přípravek Yuflyma dostávala během těhotenství, může být dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců po poslední dávce v průběhu těhotenství. Informujte lékaře dítěte a další zdravotnické pracovníky o používání přípravku Yuflyma v těhotenství, aby mohli rozhodnout, kdy dítě očkovat.

Selhání srdce

- Pokud máte mírné srdeční selhání a používáte přípravek Yuflyma, lékař musí pečlivě stav srdce sledovat. 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 nově vyskytnou nebo se zhorší známky srdečního selhání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat lékaře. Lékař rozhodne, zda přípravek Yuflyma máte používat.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Váš lékař se může rozhodnout ukončit léčbu. Jestliže máte horečku,

kteřá neodeznívá, modřiny, snadno krvácíte nebo jste velmi bledý/bledá, ihned se spojte s lékařem.

Rakovina

- U dětských i dospělých pacientů léčených přípravkem Yuflyma nebo jinými blokátory TNF byly popsány velmi 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 leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň).
 - Jestliže používáte přípravek Yuflyma, může vzrůst riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících přípravek Yuflyma pozorován neobvyklý a těžký typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem.
 - Oznamte lékaři, pokud současně s přípravkem Yuflyma užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin.
 - U pacientů léčených přípravkem Yuflyma byly pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu.
 - Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající kožní léze změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže máte CHOPN nebo hodně kouříte, poraďte se s lékařem, zda je pro vás léčba inhibitory TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Yuflyma k příznakům podobným jako u tzv. lupus erythematoses. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, děti mají před podáním přípravku Yuflyma absolvovat veškerá potřebná očkování.

Další léčivé přípravky a Yuflyma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Yuflyma nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují tyto léčivé látky:

- anakinra
- abatacept.

Přípravek Yuflyma lze používat společně s:

- metotrexátem,
- některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata),
- kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, včetně nesteroidních antirevmatik (NSA).

Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Zvažte použití vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění a pokračujte v jejím používání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Yuflyma.
- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Přípravek Yuflyma se používá 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 přípravek Yuflyma, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek Yuflyma neužívaly.
- Přípravek Yuflyma lze používat během kojení.
- Jestliže používáte přípravek Yuflyma během těhotenství, dítě může být náchylnější k infekcím.
- Informujte lékaře dítěte a další zdravotnické pracovníky o používání přípravku Yuflyma v těhotenství před jakýmkoli očkováním dítěte. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Yuflyma může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Yuflyma se může objevit točení hlavy a poruchy vidění.

Yuflyma obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,4 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Yuflyma používá

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

Doporučené dávky přípravku Yuflyma u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Yuflyma, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiografického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny	Při revmatoidní artritidě podávání methotrexátu pokračuje i při užívání přípravku Yuflyma. Pokud lékař usoudí, že podávání methotrexátu není na místě, přípravek Yuflyma lze podávat samostatně. Pokud máte revmatoidní artritidu a nedostáváte k přípravku Yuflyma methotrexát, lékař může předepsat přípravek Yuflyma 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Ložisková psoriáza		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (dvě 40 mg injekce v jeden den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Pokud máte nedostatečnou odpověď, lékař může dávky zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	První dávka 40 mg následovaná o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg	První dávka 20 mg následovaná o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.	Neuplatňuje se

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (čtyři 40mg injekce v jeden den nebo dvě 40mg injekce po dva po sobě jdoucí dny), následovaná dávkou 80 mg (dvě 40mg injekce v jeden den) o dva týdny později. O další dva týdny později pokračujte dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, podle pokynů lékaře.	Postižená místa se doporučuje denně mýt antiseptickým přípravkem.
Dospívající ve věku 12–17 let s hmotností nejméně 30 kg	První dávka 80 mg (dvě 40 mg injekce v jeden den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Pokud máte nedostatečnou odpověď na léčbu přípravkem Yuflyma 40 mg jednou za dva týdny, lékař může dávky zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Postižená místa se doporučuje denně mýt antiseptickým přípravkem.

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s tělesnou hmotností nejméně 40 kg	První dávka 80 mg (dvě 40 mg injekce v jeden den), následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Pokud je zapotřebí rychlejší odpověď, lékař může předepsat první dávku 160 mg (čtyři 40mg injekce v jeden den nebo dvě 40mg injekce po dva po sobě jdoucí dny), následovanou dávkou 80 mg (dvě 40mg injekce v jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 40 mg následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, lékař může předepsat první dávku 80 mg (dvě 40mg injekce v jeden den) následovanou 40 mg o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může četnost dávkování zvýšit na 20 mg jednou týdně.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (čtyři 40mg injekce v jeden den nebo dvě 40mg injekce po dva po sobě jdoucí dny), následovaná dávkou 80 mg (dvě 40mg injekce v jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (dvě 40mg injekce v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat přípravek Yuflyma v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat přípravek Yuflyma v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (dvě 40 mg injekce v jeden den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Kortikosteroidy nebo jiné léky ovlivňující imunitní systém lze užívat i při používání přípravku Yuflyma. Přípravek Yuflyma lze také podávat samostatně.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 40 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Yuflyma je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg	40 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 80 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Yuflyma je doporučen k použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Yuflyma se podává injekčně pod kůži.

Podrobné pokyny k injikování přípravku Yuflyma jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Yuflyma, než jste měl(a)

Pokud jste nechtěně aplikoval(a) přípravek Yuflyma častěji, než bylo předepsáno, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yuflyma

Pokud si zapomenete podat injekci přípravku Yuflyma, aplikujte ihned, jak si vzpomenete. Poté použijte další dávku podle plánu, jako kdybyste dávku nevynechal(a).

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Yuflyma

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Yuflyma přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Yuflyma používat, příznaky onemocnění se mohou 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 mírná nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Yuflyma.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou, nohou
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání se při tělesné činnosti nebo při poloze vleže nebo otoky nohou

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky infekce, jako jsou 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 otevřená rána, která se nehojí
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost

Příznaky popsané výše mohou být známkami dále uvedeného přehledu nežádoucích účinků, zjištěných při používání přípravku Yuflyma:

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 nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha
- pocit na zvracení a zvracení
- vyrážka
- bolest kostí a svalů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky)
- střevní infekce (včetně zánětu žaludku a střev)
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu)
- ušní infekce
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu)
- infekce pohlavních orgánů
- zánět 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 jsou brnění, svědění nebo znecitlivění
- migréna
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin)
- poruchy zraku
- oční záněty
- záněty očního víčka a otoky oka

- vertigo (závat' nebo točení hlavy)
- pocity rychlého bušení srdce
- vysoký krevní tlak
- návaly horka
- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy)
- kašel
- astma
- dýchavičnost
- krvácení ze zažívacího ústrojí
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy)
- refluxní choroba jícnu
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech)
- svědění
- svědivá vyrážka
- tvorba modřin
- záněty kůže (jako je ekzém)
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky)
- svalové křeče
- krev v moči
- onemocnění ledvin
- bolest na hrudi
- edém (otok)
- 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)
- infekce postihující nervový systém (včetně virového zánětu mozkových blan)
- záněty oka
- bakteriální infekce
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva)
- rakovina
- rakovina postihující mízní systém
- melanom (nádor z pigmentových buněk)
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- vaskulitida (zánět krevních cév)
- třes
- neuropatie (poškození nervů)
- cévní mozková příhoda
- ztráta sluchu, ušní šelest
- pocit nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků
- srdeční příhoda (infarkt)
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu)
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny)
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice)
- zánět slinivky břišní, způsobující silnou bolest břicha a zad
- potíže s polykáním
- edém obličeje (otok obličeje)

- zánět žlučníku, žlučnické kameny
- ztučnění jater
- 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 1000 osob)

- leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň)
- závažné alergické reakce doprovázené šokem
- roztroušená skleróza
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu a Guillainův-Barrého syndrom, který 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, bolest hlavy a vyrážku)
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka)
- syndrom podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný otok kůže)
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný)
- karcinom z Merkelových buněk (typ rakoviny kůže)
- Kaposiho sarkom, vzácný typ nádoru, který se objevuje při infekci lidským herpes virem 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji projevuje jako fialová místa 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 přípravku Yuflyma 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 hladiny tuků v krvi
- zvýšené jaterní enzymy

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- zvýšení kyseliny močové v krvi
- neobvyklé hladiny sodíku v krvi
- nízké hladiny vápníku v krvi
- nízké hladiny fosforu v krvi
- vysoké hladiny krevního cukru
- vysoké hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- přítomnost autoprotilátek v krvi
- nízká hladina draslíku v krvi

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve)

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu [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 Yuflyma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/krabičce za slovem EXP.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku s krytem jehly uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiné možnosti uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat předplněnou injekční stříkačku s krytem jehly a přípravkem Yuflyma při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 31 dní. Chraňte před světlem. Jakmile je stříkačka vyjmuta z chladničky a ponechána při pokojové teplotě, **je nutno ji použít do 31 dní nebo zlikvidovat**, a to i když je vrácena zpět do chladničky.

Poznamenejte si datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z chladničky, 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 Yuflyma obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Pomocnými látkami jsou kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, glycin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Yuflyma předplněná injekční stříkačka s chráničem jehly vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s chráničem jehly je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,4 ml roztoku.

Yuflyma předplněná injekční stříkačka je skleněná injekční stříkačka, která obsahuje roztok adalimumabu. Balení s jednou stříkačkou obsahuje dva tampony napuštěné alkoholem (jeden je náhradní). U balení se 2, 4 a 6 předplněnými stříkačkami je ke každé předplněné stříkačce dodáván jeden tampón napuštěný alkoholem.

Yuflyma předplněná injekční stříkačka je skleněná stříkačka s chráničem jehly, která obsahuje roztok adalimumabu. Balení s jednou stříkačkou s krytem jehly obsahuje dva tampony napuštěné alkoholem (jeden je náhradní). U balení se 2, 4 a 6 předplněnými stříkačkami je ke každé předplněné stříkačce dodáván jeden tampón napuštěný alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Yuflyma je k dispozici jako předplněná injekční stříkačka a/nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Německo

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francie

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Německo

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

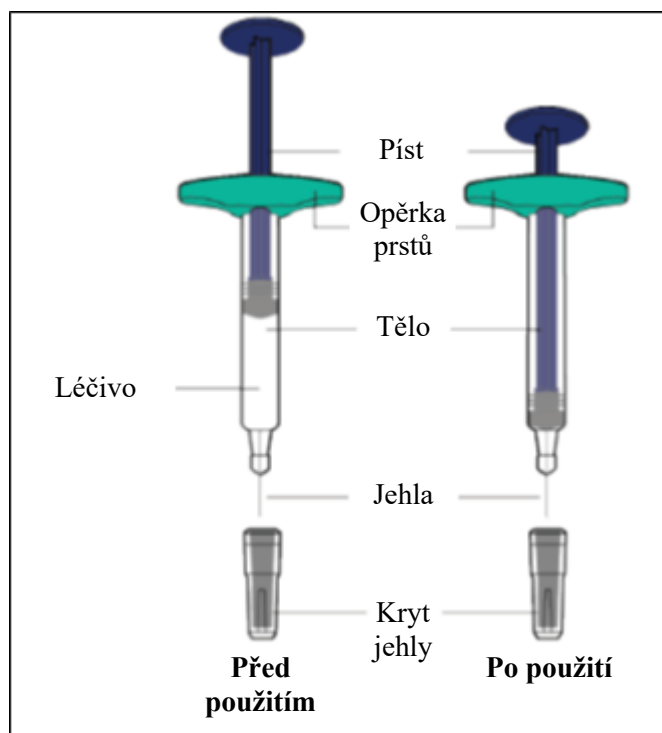
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

- V následujících pokynech je vysvětleno, jak si máte podat podkožní injekci přípravku Yuflyma za použití předplněné stříkačky. Nejprve si pečlivě přečtěte všechny pokyny a pak podle nich postupujte krok za krokem.
- Váš lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vás poučí, jak si přípravek aplikovat.
- **Nepokoušejte se aplikovat si injekci**, dokud si nejste jist(a), že jste pochopil(a) jak injekci připravit a podat.
- Po řádném procvičení si můžete injekci podat sám (sama) nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.
- Každou předplněnou injekční stříkačku použijte jen na jednu injekci.

Yuflyma předplněná injekční stříkačka



Obrázek A

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud:

- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadla na tvrdý povrch.

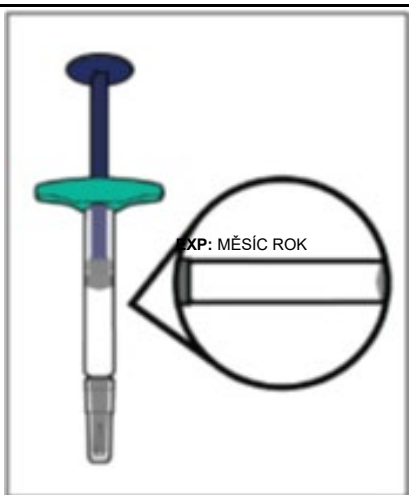
Kryt jehly odstraňte až bezprostředně před podáním injekce. Uchovávejte přípravek Yuflyma mimo dohled a dosah dětí.

1. Připravte si materiál na podání injekce

- Připravte si čistý a rovný povrch, jako je stůl nebo pracovní deska, s dobrým osvětlením.
- Vyjměte 1 předplněnou injekční stříkačku z krabičky uložené v chladničce.
 - Při vyjímání z krabičky držte stříkačku za tělo. Nedotýkejte se pístu.
- Připravte si tento materiál:
 - předplněná injekční stříkačka,
 - tampón napuštěný alkoholem.

Materiál, který není v krabičce:

 - vatový tampon nebo gáza,
 - polštářková náplast,
 - odpadní nádoba na ostré předměty.



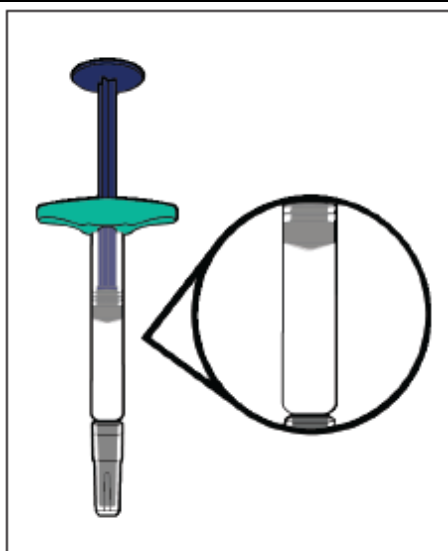
Obrázek B

2. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku

- a. Ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Yuflyma) a dávku.
- b. Zkontrolujte stříkačku, zda není prasklá nebo poškozená.
- c. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku stříkačky.

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud:

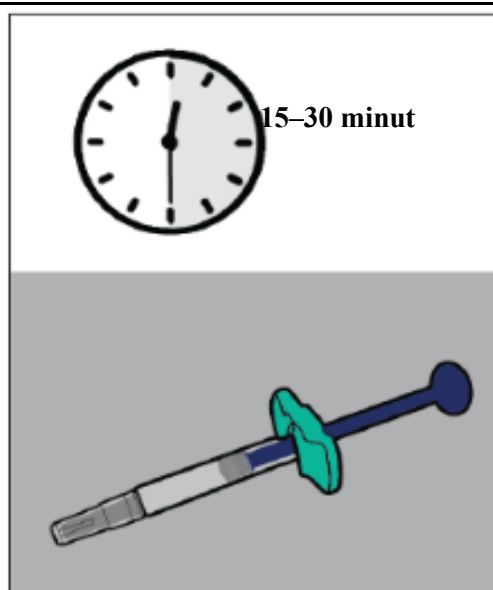
- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadlo na tvrdý povrch.



Obrázek C

3. Zkontrolujte léčivý přípravek

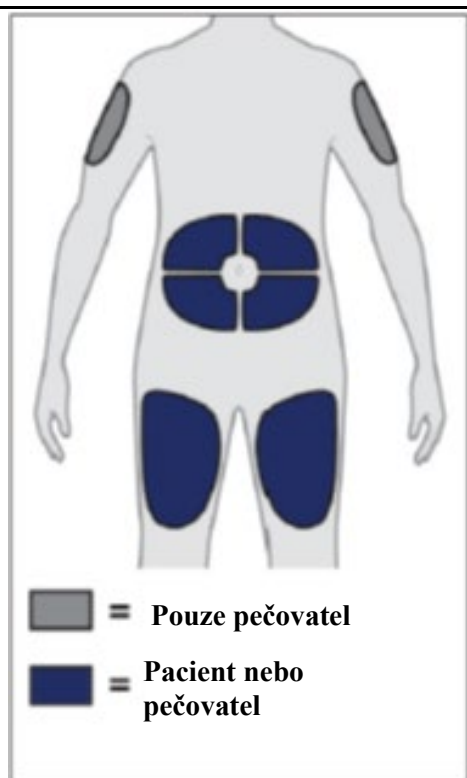
- a. Zkontrolujte kapalinu, zda je čirá, bezbarvá až světle hnědá a bez částic.
- **Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte,** pokud je kapalina zabarvená (žlutá nebo tmavě hnědá), zakalená nebo obsahuje částice.
 - V kapalině mohou být vidět vzduchové bubliny. To je normální.



Obrázek D

4. Vyčkejte 15-30 minut

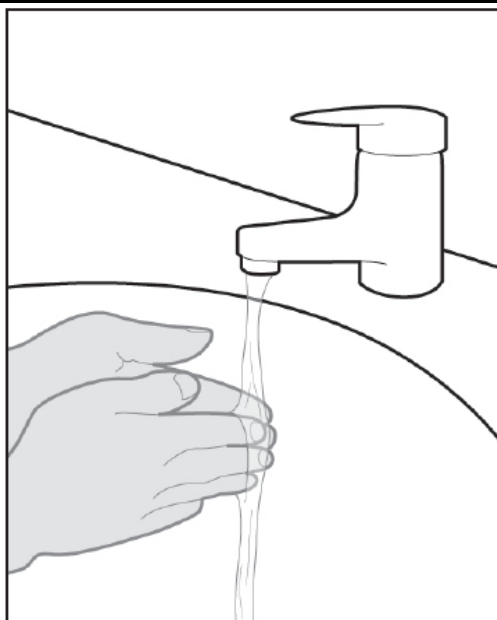
- a. Předplněnou injekční stříkačku ponechte při pokojové teplotě 15 až 30 minut, aby se mohla ohřát.
- **Předplněnou injekční stříkačku nezahřívejte** pomocí zdrojů tepla jako horká voda nebo mikrovlnná trouba.



Obrázek E

5. Vyberte si místo k podání injekce

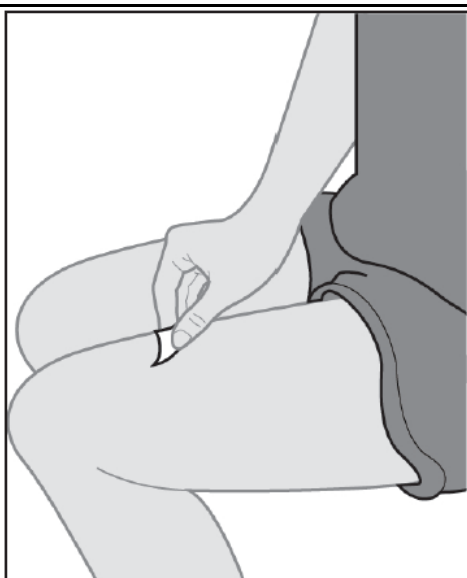
- a. Injekci můžete aplikovat do:
 - přední strany stehna,
 - břicha (s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku),
 - vnější části paže pod ramenem (pouze pečovatel).
- **Neaplikujte injekce** do oblasti 5 cm kolem pupku ani do místa, které je červené, zatvrdlé, bolestivé na dotek, poraněné, zjizvené nebo pohmožděné.
- **Při lupénce injekce neaplikujte** do vystouplých, ztlustělých, zarudlých nebo šupinatých míst na pokožce.
- **Injekce neaplikujte přes oblečení.**
- b. Při každé další injekci použijte jiné místo aplikace (střídejte je). Nové místo musí být nejméně 3 cm od místa předchozího.



Obrázek F

6. Umyjte si ruce

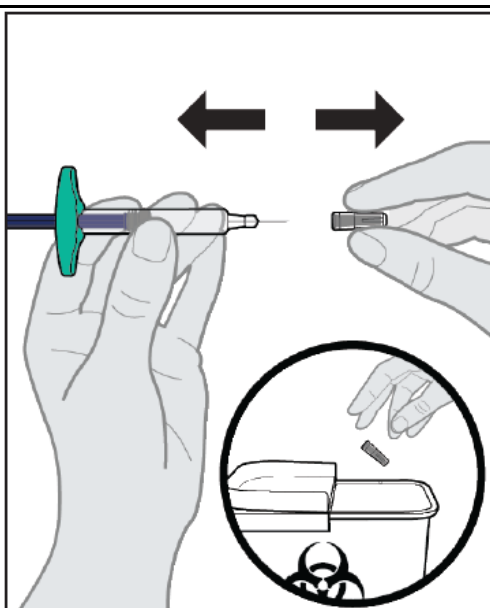
- a. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a důkladně je osušte.



Obrázek G

7. Očistěte místo aplikace

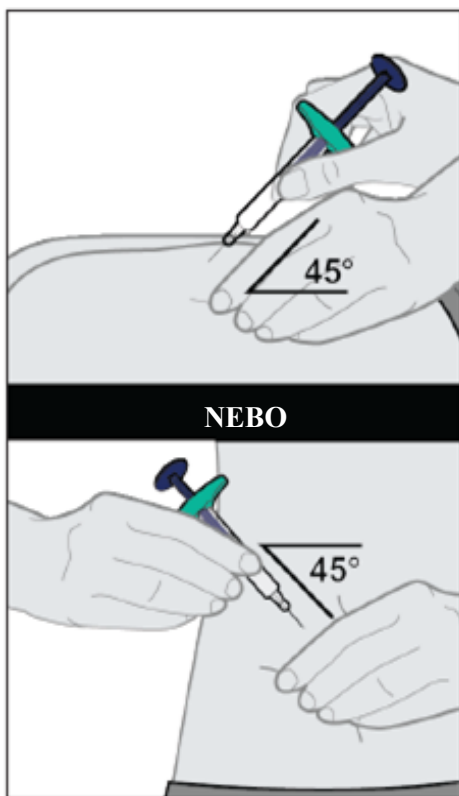
- a. Očistěte místo vpichu kruhovými pohyby tampónu napuštěného alkoholem.
 - b. Před podáním injekce nechte pokožku uschnout.
- **Před aplikací na místo nefoukejte a nedotýkejte se jej.**



Obrázek H

8. Sejměte kryt jehly

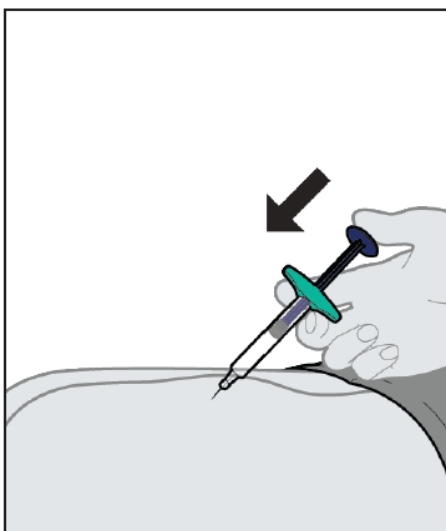
- a. Jednou rukou podržte tělo stříkačky. Druhou rukou opatrně stáhněte kryt jehly.
- **Nesnímejte kryt**, dokud nejste připraven(a) k aplikaci injekce.
 - **Jehly se nedotýkejte.** Mohl(a) byste se poranit.
 - **Kryt už zpět na jehlu nenasazujte.** Ihned jej vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty.
 - Je normální, že se na konci jehly objeví kapka tekutiny.



Obrázek I

9. Zaveďte předplněnou injekční stříkačku do místa aplikace

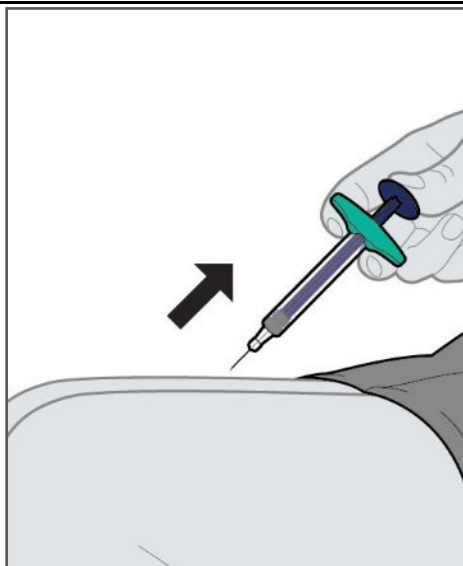
- a. Jednou rukou na místě vpichu jemně vytvořte kožní řasu.
- b. Držte stříkačku za tělo a rychlým bodnutím (jako šipkou) zaveďte jehlu pod úhlem 45 stupňů zcela do řasy.



Obrázek J

10. Podejte injekci

- a. Po zavedení jehly kožní řasu pusťte.
 - b. Pomalu zatlačte píst úplně dolů, dokud se nevstříkne veškerá tekutina a stříkačka není prázdná.
- Po zahájení injekce **neměňte polohu stříkačky**.



Obrázek K

11. Vytáhněte stříkačku z místa aplikace a místo ošetřete.

- a. Po vyprázdnění předplněné stříkačky ji vytáhněte z kůže pod stejným úhlem, pod nímž jste ji zavedl(a).
 - b. Ošetřete místo vpichu jemným stisknutím (ne třením), přiložte na něj vatový tampon nebo gázu a v případě potřeby také náplast. Může dojít k menšímu krvácení.
- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte opakovaně**.
 - **Jehly se nedotýkejte** a nenasazujte na ni kryt.
 - **Místo vpichu nemasírujte.**

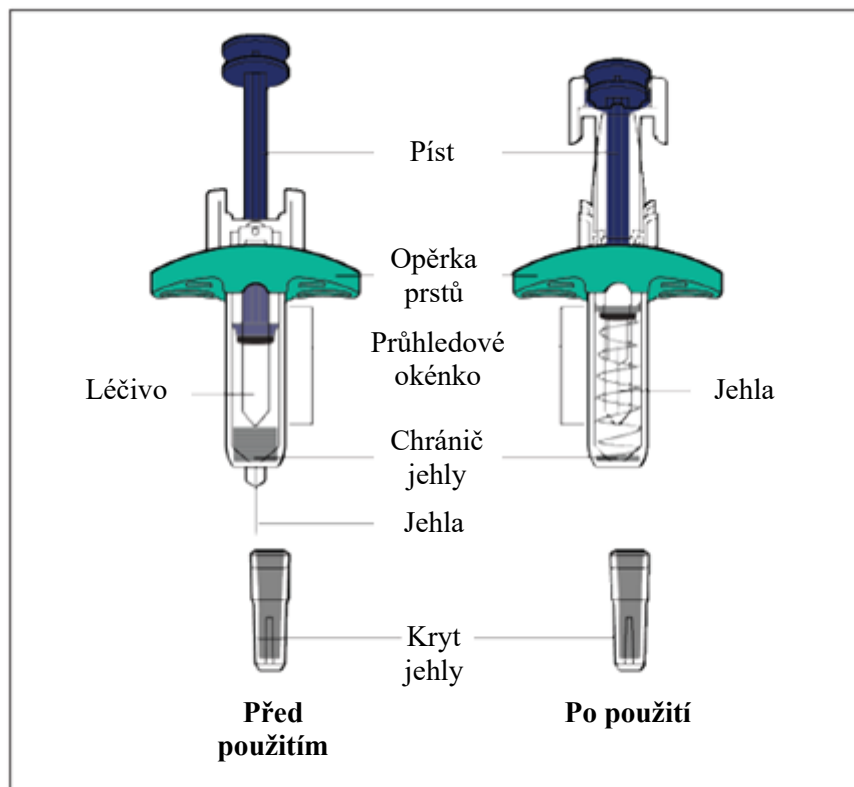


Obrázek L

12. Stříkačku zlikvidujte

- **Kryt už zpět na jehlu nenasazujte.**
- a. Použitou předplněnou injekční stříkačku vyhod'te do odpadní nádoby na ostré předměty podle pokynů lékaře, sestry nebo lékárníka.
 - b. Tampón s alkoholem a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.
 - Předplněnou injekční stříkačku a odpadní nádobu na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Předplněná injekční stříkačka přípravku Yuflyma s chráničem jehly



Obrázek A

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud:

- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadla na tvrdý povrch.

Kryt jehly odstraňte až bezprostředně před podáním injekce. Uchovávejte přípravek Yuflyma mimo dohled a dosah dětí.

1. Připravte si materiál na podání injekce

- a. Připravte si čistý a rovný povrch, jako je stůl nebo pracovní deska, s dobrým osvětlením.
- b. Vyjměte 1 předplněnou injekční stříkačku z krabičky uložené v chladničce.

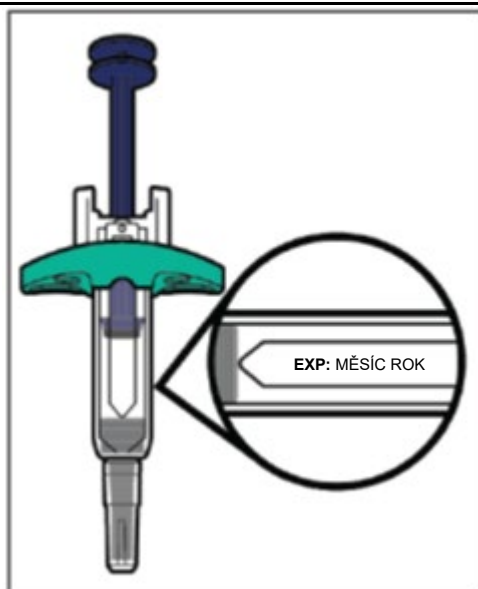
- Při vyjímání z krabičky držte stříkačku za tělo. Nedotýkejte se pístu.

c. Připravte si tento materiál:

- předplněná injekční stříkačka,
- tampón napuštěný alkoholem.

Materiál, který není v krabičce:

- vatový tampon nebo gáza,
- polštářková náplast,
- odpadní nádoba na ostré předměty.



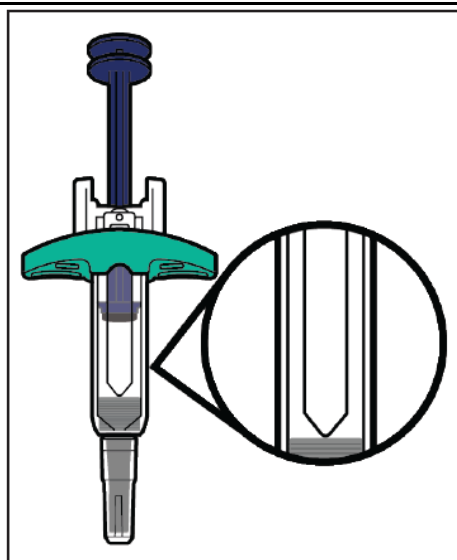
Obrázek B

2. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku

- a. Ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Yuflyma) a dávku.
- b. Zkontrolujte stříkačku, zda není prasklá nebo poškozená.
- c. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku stříkačky.

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud:

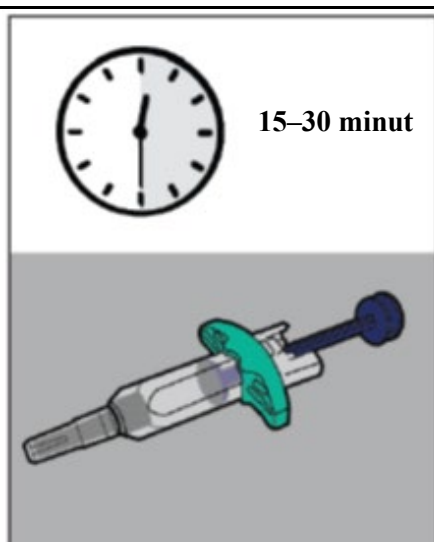
- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadlo na tvrdý povrch.



Obrázek C

3. Zkontrolujte léčivý přípravek

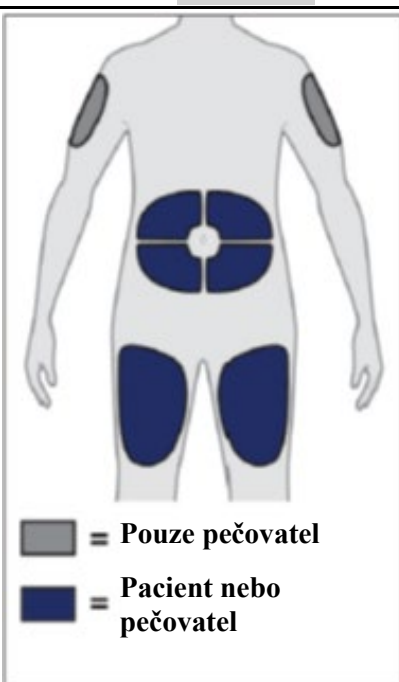
- a. Zkontrolujte kapalinu, zda je čirá, bezbarvá až světle hnědá a bez částic.
- **Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte,** pokud je kapalina zabarvená (žlutá nebo tmavě hnědá), zakalená nebo obsahuje částice.
 - V kapalině mohou být vidět vzduchové bubliny. To je normální.



Obrázek D

4. Vyčkejte 15-30 minut

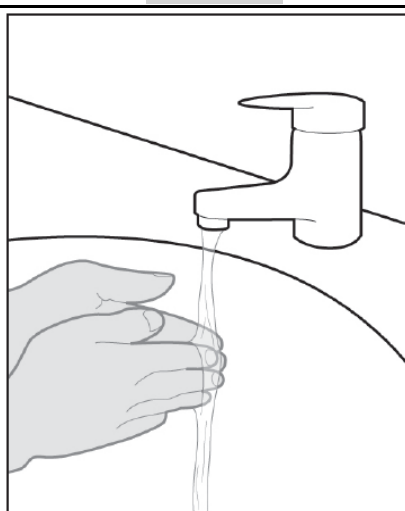
- a. Předplněnou injekční stříkačku ponechte při pokojové teplotě 15 až 30 minut, aby se mohla ohřát.
- Předplněnou injekční stříkačku nezahřívejte pomocí zdrojů tepla jako horká voda nebo mikrovlnná trouba.



Obrázek E

5. Vyberte si místo k podání injekce

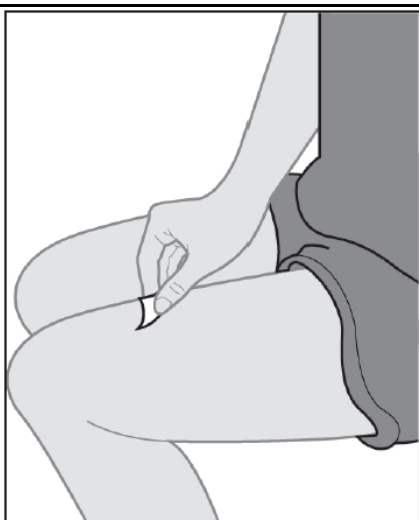
- a. Injekci můžete aplikovat do:
 - přední strany stehna,
 - břicha (s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku),
 - vnější části paže pod ramenem (pouze pečovatel).
- Neaplikujte injekce do oblasti 5 cm kolem pupku ani do místa, které je červené, zatvrdlé, bolestivé na dotek, poraněné, zjizvené nebo pohmožděné.
- Při lupénce injekce neaplikujte do vystouplých, ztlustělých, zarudlých nebo šupinatých míst na pokožce.
- Injekce neaplikujte přes oblečení.
- b. Při každé další injekci použijte jiné místo aplikace (střídejte je). Nové místo musí být nejméně 3 cm od místa předchozího.



Obrázek F

6. Umyjte si ruce

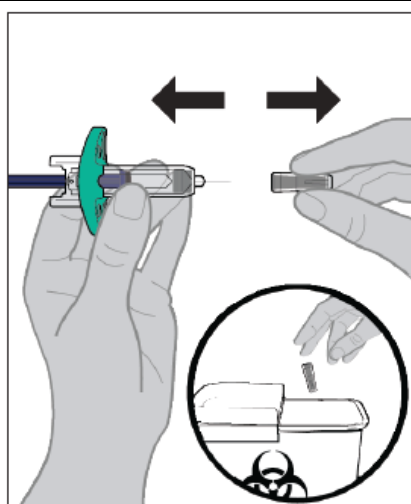
- a. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a důkladně je osušte.



Obrázek G

7. Očistěte místo aplikace

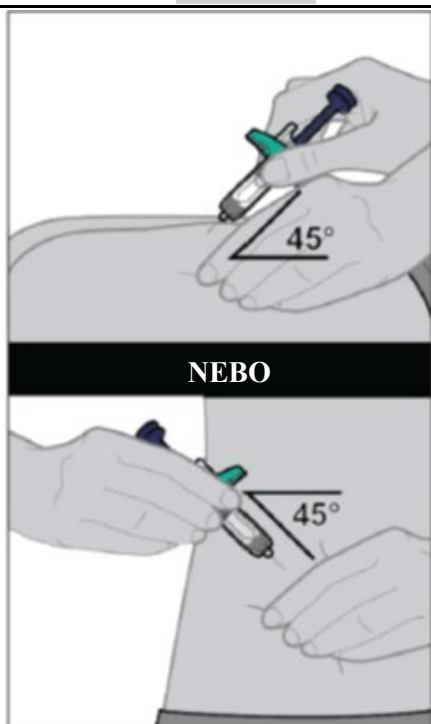
- a. Očistěte místo vpichu kruhovými pohyby tampónu napuštěného alkoholem.
 - b. Před podáním injekce nechte pokožku uschnout.
- **Před aplikací na místo nefoukejte a nedotýkejte se jej.**



Obrázek H

8. Sejměte kryt jehly

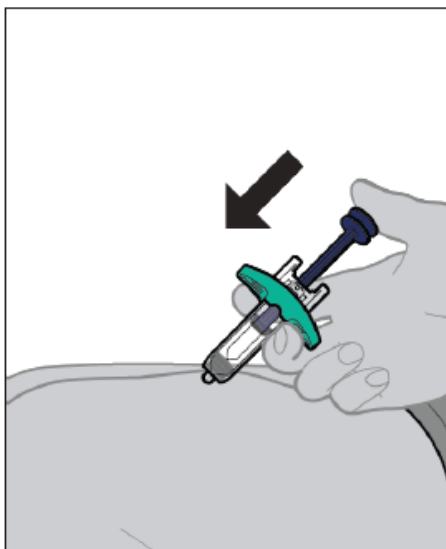
- a. Jednou rukou podržte tělo stříkačky. Druhou rukou opatrně stáhněte kryt jehly.
- **Nesnímejte kryt, dokud nejste připraven(a) k aplikaci injekce.**
 - **Jehly se nedotýkejte.** Mohl(a) byste se poranit.
 - **Kryt už zpět na jehlu nenasazujte.** Ihned jej vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty.
 - Je normální, že se na konci jehly objeví kapka tekutiny.



Obrázek I

9. Zaveďte předplněnou injekční stříkačku do místa aplikace

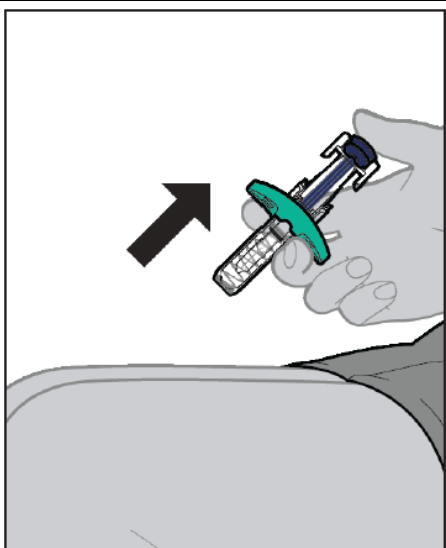
- a. Jednou rukou na místě vpichu jemně vytvořte kožní řasu.
- b. Držte stříkačku za tělo a rychlým bodnutím (jako šipkou) zaveďte jehlu pod úhlem 45 stupňů zcela do řasy.



Obrázek J

10. Podejte injekci

- a. Po zavedení jehly kožní řasu pusťte.
 - b. Pomalu zatlačte píst úplně dolů, dokud se nevstříkne veškerá tekutina a stříkačka není prázdná.
- Po zahájení injekce **neměňte polohu stříkačky.**



Obrázek K

11. Vytáhněte stříkačku z místa aplikace a místo ošetřete.

- a. Po vyprázdnění stříkačky pomalu zvedejte palec z pístu, dokud není jehla zcela zakryta krytem.
 - b. Ošetřete místo vpichu jemným stisknutím (ne třením), přiložte na něj vatový tampon nebo gázu a v případě potřeby také náplast. Může dojít k menšímu krvácení.
- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte opakovaně.**
 - Místo vpichu **nemasírujte.**



Obrázek L

12. Stříkačku zlikvidujte

- a. Použitou předplněnou injekční stříkačku vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty podle pokynů lékaře, sestry nebo lékárníka.
 - b. Tampón s alkoholem a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.
- Předplněnou injekční stříkačku a odpadní nádobu na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněném peru adalimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto 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.
- Lékař Vám rovněž vydá **karta pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými se musíte seznámit před zahájením léčby přípravkem Yuflyma a během léčby přípravkem Yuflyma. Kartu s sebou noste po dobu léčby a čtyři měsíce po poslední injekci přípravku Yuflyma.
- 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 i 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 Yuflyma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yuflyma používat
3. Jak se přípravek Yuflyma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yuflyma uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Yuflyma a k čemu se používá

Přípravek Yuflyma obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obraný) systém těla.

Přípravek Yuflyma je určen k léčbě následně uvedených zánětlivých onemocnění:

- Revmatoidní artritida
- Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- Entezopatická artritida
- Ankylozující spondylitida
- Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- Psoriatická artritida
- Ložisková psoriáza
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- Ulcerózní kolitida
- Neinfekční uveitida

Léčivou látkou v přípravku Yuflyma je adalimumab, lidská monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na konkrétní strukturu (cíl) v těle.

Cílem pro adalimumab je konkrétní bílkovina, tzv. tumor nekrotizující faktor (TNF α), která se podílí na imunitní obraně těla a jejíž množství stoupá při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Yuflyma se váže na TNF α a tak tlumí zánět u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Yuflyma se používá k léčbě středně těžké až těžké revmatoidní artritidy u dospělých. Zpočátku můžete užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Přípravek Yuflyma lze také použít k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Yuflyma může zpomalit poškození kloubů způsobené zánětlivým onemocněním a může usnadnit volnější pohyb.

Lékař rozhodne, zda bude přípravek Yuflyma používán s methotrexátem nebo samotný.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Yuflyma se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. Zpočátku můžete užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Lékař rozhodne, zda bude přípravek Yuflyma používán s methotrexátem nebo samotný.

Entezopatická artritida

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů a míst, kde se šlachy napojují na kosti.

Přípravek Yuflyma se používá k léčbě entezopatické artritidy u pacientů od 6 let. Zpočátku můžete užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Yuflyma se používá k léčbě těžké ankylozující spondylitidy a axiální spondyloartritidy bez radiografického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, které obvykle doprovází lupénku.

Yuflyma se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Yuflyma může zpomalit poškození kloubů způsobené onemocněním a usnadnit jejich pohyb. Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé.

Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých a
- těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých lokální léčba a fototerapie neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (nebo také acne inversa) je chronické a často bolestivé zánětlivé onemocnění pokožky. Může se projevovat vznikem uzlíků citlivých na dotek a abscesů (vředů), z nichž může vytékat hnis. Nemoc nejčastěji postihuje určité oblasti pokožky, např. pod prsy, podpaží, vnitřní části stehen, třísla a hýždě. Na postižených místech může také dojít ke zjizvení.

Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících ve věku 12 až 17 let.

Yuflyma může snížit počet uzlíků a abscesů způsobených onemocněním a bolest, kterou nemoc často způsobuje. Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu. Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Neinfekční uveitida

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Yuflyma se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou a 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 nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohyblivé se v zorném poli). Přípravek Yuflyma tento zánět tlumí.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yuflyma používat

Nepoužívejte přípravek Yuflyma:

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte těžkou infekci včetně aktivní tuberkulózy (viz bod „Upozornění a opatření“). Je důležité lékaře informovat, pokud se objeví známky infekce, např. horečka, rány, 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 Yuflyma se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže se vyskytnou alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte další injekci přípravku Yuflyma a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postihující jednu část těla (například bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Yuflyma na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Yuflyma můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte poškozenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné; může jít o:
 - tuberkulózu,
 - infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi,
 - závažné infekce v krvi (sepsy).

Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité informovat lékaře, pokud se vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby. Lékař může doporučit přerušení léčby přípravkem Yuflyma.

- Informujte svého lékaře, pokud pobýváte v oblastech velmi častého výskytu plísňových infekcí (například histoplasmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza), nebo pokud do takových oblastí cestujete.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují jejich riziko.
- Pokud jste starší 65 let, riziko infekcí při používání přípravku Yuflyma bude vyšší. Během této léčby proto musíte vy i lékař věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce. Je důležité informovat lékaře, pokud se vyskytnou známky infekce, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Tuberkulóza

- Je velmi důležité informovat lékaře, pokud jste prodělal (a) tuberkulózu nebo jste byla(a) v těsném kontaktu s někým, kdo ji měl. Jestliže máte aktivní tuberkulózu, přípravek Yuflyma nepoužívejte.
 - U pacientů léčených přípravkem Yuflyma byly hlášeny případy tuberkulózy; před zahájením léčby přípravkem Yuflyma vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění nevyskytly. To znamená, že podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto testů a jejich výsledky mají být zaznamenány do informační **karty pacienta**.
 - K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i přes preventivní léčbu.
 - Pokud se objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned lékaři.

Hepatitida B

- Jestliže jste přenašečem viru hepatitidy typu B (HBV), máte aktivní formu této nemoci nebo jste jí ohrožen(a), řekněte to svému lékaři.
 - Lékař by měl provést test na infekci HBV. Přípravek Yuflyma může způsobovat reaktivaci (obnovení) hepatitidy B u lidí, kteří jsou přenašeči tohoto viru.
 - V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení funkce imunitního systému, může dojít k aktivaci viru HBV a ohrožení vašeho života.

Operace nebo stomatologický zákrok

- Pokud se chystáte na operaci nebo zákrok u zubaře, informujte lékaře o léčbě přípravkem Yuflyma. Lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Yuflyma.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (nemoc postihující ochranný obal nervů, např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete přípravek Yuflyma dostávat. Pokud se objeví příznaky jako změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Během léčby přípravkem Yuflyma nesmíte dostat některé očkovací látky, které by mohly vyvolat vznik infekce.
 - Než dostanete jakoukoli vakcínu, poraďte se se svým lékařem.
 - Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali, pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Yuflyma.
 - Pokud jste přípravek Yuflyma dostávala během těhotenství, může být dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců po poslední dávce v průběhu těhotenství. Informujte lékaře dítěte a další zdravotnické pracovníky o používání přípravku Yuflyma v těhotenství, aby mohli rozhodnout, kdy dítě očkovat.

Selhání srdce

- Pokud máte mírné srdeční selhání a používáte přípravek Yuflyma, lékař musí pečlivě stav srdce sledovat. Je důležité, abyste sdělili(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás nově vyskytnou nebo se zhorší známky srdečního selhání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat lékaře. Lékař rozhodne, zda přípravek Yuflyma máte používat.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Váš lékař se může rozhodnout ukončit léčbu. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledý(á), ihned se spojte s lékařem.

Rakovina

- U dětských i dospělých pacientů léčených přípravkem Yuflyma nebo jinými blokátory TNF byly popsány velmi 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 leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň).

- Jestliže používáte přípravek Yuflyma, může vzrůst riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících přípravek Yuflyma pozorován neobvyklý a těžký typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem.
- Oznamte lékaři, pokud současně s přípravkem Yuflyma užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin.
- U pacientů léčených přípravkem Yuflyma byly pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu.
- Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající kožní léze změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicí (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže máte CHOPN nebo hodně kouříte, poraďte se s lékařem, zda je pro vás léčba inhibitory TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Yuflyma k příznakům podobným jako u tzv. lupus erythematoses. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, děti mají před podáním přípravku Yuflyma absolvovat veškerá potřebná očkování.

Další léčivé přípravky a Yuflyma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Yuflyma nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují tyto léčivé látky:

- anakinra
- abatacept.

Přípravek Yuflyma lze používat společně s:

- metotrexátem,
- některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata),
- kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, včetně nesteroidních antirevmatik (NSA).

Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Zvažte použití vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění a pokračujte v jejím používání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Yuflyma.
- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Přípravek Yuflyma se používá 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 přípravek Yuflyma, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek Yuflyma neužívaly.
- Přípravek Yuflyma lze používat během kojení.
- Jestliže používáte přípravek Yuflyma během těhotenství, dítě může být náchylnější k infekcím.
- Informujte lékaře dítěte a další zdravotnické pracovníky o používání přípravku Yuflyma v těhotenství před jakýmkoli očkováním dítěte. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Yuflyma může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Yuflyma se může objevit točení hlavy a poruchy vidění.

Yuflyma obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,4 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Yuflyma používá

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

Doporučené dávky přípravku Yuflyma u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Yuflyma, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiografického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny	Při revmatoidní artritidě podávání methotrexátu pokračuje i při užívání přípravku Yuflyma. Pokud lékař usoudí, že podávání methotrexátu není na místě, přípravek Yuflyma lze podávat samostatně. Pokud máte revmatoidní artritidu a nedostáváte k přípravku Yuflyma methotrexát, lékař může předepsat přípravek Yuflyma 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Ložisková psoriáza		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (dvě 40 mg injekce v jeden den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Pokud máte nedostatečnou odpověď, lékař může dávky zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	První dávka 40 mg následovaná o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg	První dávka 20 mg následovaná o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.	Neuplatňuje se

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (čtyři 40mg injekce v jeden den nebo dvě 40mg injekce po dva po sobě jdoucí dny), následovaná dávkou 80 mg (dvě 40mg injekce v jeden den) o dva týdny později. O další dva týdny později pokračujte dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, podle pokynů lékaře.	Postižená místa se doporučuje denně mýt antiseptickým přípravkem.

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospívající ve věku 12–17 let s hmotností nejméně 30 kg	První dávka 80 mg (dvě 40 mg injekce v jeden den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Pokud máte nedostatečnou odpověď na léčbu přípravkem Yuflyma 40 mg jednou za dva týdny, lékař může dávky zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Postižená místa se doporučuje denně mýt antiseptickým přípravkem.

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s tělesnou hmotností nejméně 40 kg	První dávka 80 mg (dvě 40 mg injekce v jeden den), následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Pokud je zapotřebí rychlejší odpověď, lékař může předepsat první dávku 160 mg (čtyři 40mg injekce v jeden den nebo dvě 40mg injekce po dva po sobě jdoucí dny), následovanou dávkou 80 mg (dvě 40mg injekce v jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s hmotností do 40 kg	První dávka 40 mg následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, lékař může předepsat první dávku 80 mg (dvě 40mg injekce v jeden den) následovanou 40 mg o dva týdny později.	Váš lékař může četnost dávkování zvýšit na 20 mg jednou týdně.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (čtyři 40mg injekce v jeden den nebo dvě 40mg injekce po dva po sobě jdoucí dny), následovaná dávkou 80 mg (dvě 40mg injekce v jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat přípravek Yuflyma v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat přípravek Yuflyma v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (dvě 40 mg injekce v jeden den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Kortikosteroidy nebo jiné léky ovlivňující imunitní systém lze užívat i při používání přípravku Yuflyma. Přípravek Yuflyma lze také podávat samostatně.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 40 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Yuflyma je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg	40 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 80 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Yuflyma je doporučen k použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Yuflyma se podává injekčně pod kůži.

Podrobné pokyny k injikování přípravku Yuflyma jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Yuflyma, než jste měl(a)

Pokud jste nechtěně aplikoval(a) přípravek Yuflyma častěji, než bylo předepsáno, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yuflyma

Pokud si zapomenete podat injekci přípravku Yuflyma, aplikujte ihned, jak si vzpomenete. Poté použijte další dávku podle plánu, jako kdybyste dávku nevynechal(a).

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Yuflyma

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Yuflyma přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Yuflyma používat, příznaky onemocnění se mohou 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 mírná nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Yuflyma.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou, nohou
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání se při tělesné činnosti nebo při poloze vleže, nebo otoky nohou

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky infekce, jako jsou 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 otevřená rána, která se nehojí
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost

Příznaky popsané výše mohou být známkami dále uvedeného přehledu nežádoucích účinků, zjištěných při používání přípravku Yuflyma:

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 nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha
- pocit na zvracení a zvracení

- vyrážka
- bolest kostí a svalů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky)
- střevní infekce (včetně zánětu žaludku a střev)
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu)
- ušní infekce
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu)
- infekce pohlavních orgánů
- zánět 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 jsou brnění, svědění nebo znecitlivění
- migréna
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin)
- poruchy zraku
- oční záněty
- záněty očního víčka a otoky oka
- vertigo (závrat' nebo točení hlavy)
- pocity rychlého bušení srdce
- vysoký krevní tlak
- návaly horka
- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy)
- kašel
- astma
- dýchavičnost
- krvácení ze zažívacího ústrojí
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy)
- refluxní choroba jícnu
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech)
- svědění
- svědivá vyrážka
- tvorba modřin
- záněty kůže (jako je ekzém)
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky)
- svalové křeče
- krev v moči
- onemocnění ledvin
- bolest na hrudi
- edém (otok)
- 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)
- infekce postihující nervový systém (včetně virového zánětu mozkových blan)
- záněty oka
- bakteriální infekce
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva)
- rakovina
- rakovina postihující mízní systém
- melanom (nádor z pigmentových buněk)
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- vaskulitida (zánět krevních cév)
- třes
- neuropatie (poškození nervů)
- cévní mozková příhoda
- ztráta sluchu, ušní šelest
- pocit nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků
- srdeční příhoda (infarkt)
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu)
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny)
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice)
- zánět slinivky břišní, způsobující silnou bolest břicha a zad
- potíže s polykáním
- edém obličeje (otok obličeje)
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny
- ztučnění jater
- 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 1000 osob)

- leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň)
- závažné alergické reakce doprovázené šokem
- roztroušená skleróza
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu a Guillainův-Barrého syndrom, který 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, bolest hlavy a vyrážku)
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka)

- syndrom podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný otok kůže)
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný)
- karcinom z Merkelových buněk (typ rakoviny kůže)
- Kaposiho sarkom, vzácný typ nádoru, který se objevuje při infekci lidským herpes virem 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji projevuje jako fialová místa 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 přípravku Yuflyma 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 hladiny tuků v krvi
- zvýšené jaterní enzymy

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- zvýšení kyseliny močové v krvi
- neobvyklé hladiny sodíku v krvi
- nízké hladiny vápníku v krvi
- nízké hladiny fosforu v krvi
- vysoké hladiny krevního cukru
- vysoké hladiny laktátdehydrogenázy 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 1000 osob)

nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu [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 Yuflyma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/kraji krabičky za slovem EXP.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněné pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiné možnosti uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat předplněná pera s přípravkem Yuflyma při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 31 dní. Chraňte před světlem. Jakmile je pero vyjmuté z chladničky a ponecháno při pokojové teplotě, je nutno jej použít do 31 dní nebo je zlikvidovat, a to i když je vráceno zpět do chladničky.

Poznamenejte si datum prvního vyjmutí pera z chladničky a datum, kdy je třeba je 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 Yuflyma obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Pomocnými látkami jsou kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, glycin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Yuflyma předplněné pero vypadá a co obsahuje toto balení

Yuflyma 40 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,4 ml roztoku.

Předplněné pero Yuflyma je jednorázový injekční systém s jehlou a automatizovanou funkcí. Na každé straně pera je okénko, kterým lze kontrolovat roztok přípravku Yuflyma uvnitř.

Předplněné pero Yuflyma je k dispozici v baleních obsahujících 1, 2, 4 či 6 předplněných per. Balení s jedním perem obsahuje dva tampony napuštěné alkoholem (jeden je náhradní). U balení se 2, 4 a 6 pery je ke každému předplněnému peru jeden tampón napuštěný alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Yuflyma je k dispozici jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Německo

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francie

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Německo

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

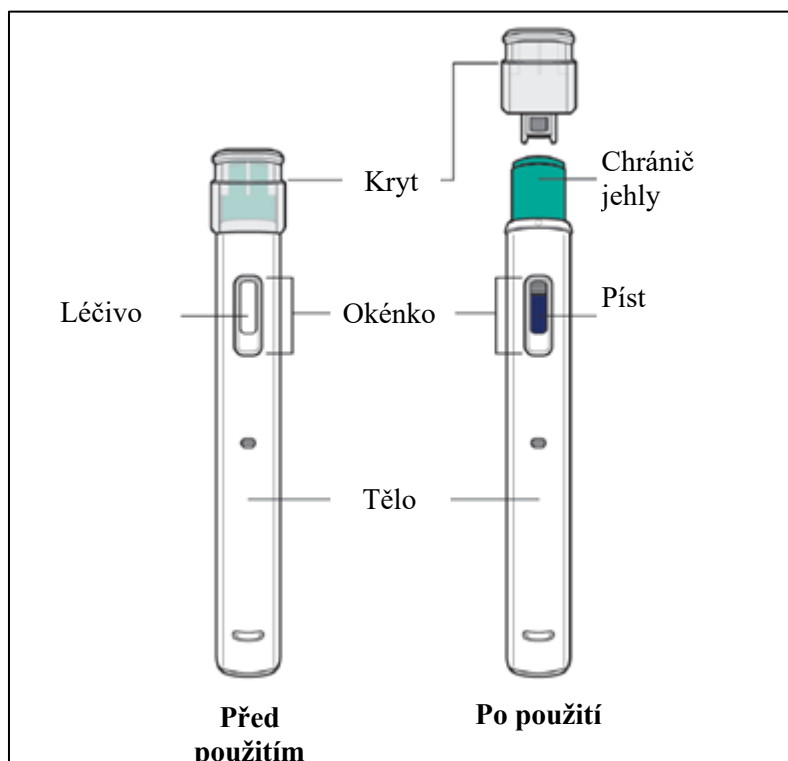
Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

- V následujících pokynech je vysvětleno, jak si máte podat podkožní injekci přípravku Yuflyma za použití předplněného pera. Nejprve si pokyny pečlivě pročtěte, a pak podle nich krok za krokem postupujte.
- Váš lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vás poučí, jak si sám (sama) podat injekci.

- **Nepokoušejte se aplikovat si injekci**, dokud si nejste jist(a), že jste pochopil(a) jak injekci připravit a podat.
- Po řádném procvičení si můžete injekci podat sám (sama) nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.
- Každé předplněné pero použijte jen na jednu injekci.

Yuflyma předplněné pero



Obrázek A

Předplněné pero nepoužívejte, pokud:

- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadlo na tvrdý povrch.

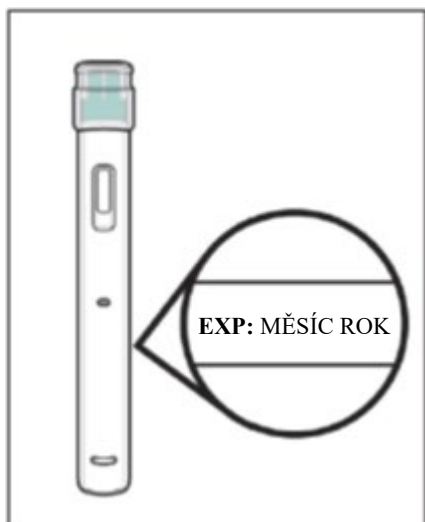
Nesnímejte kryt pera, dokud nejste připraveni k aplikaci. Přípravek Yuflyma uchovávejte mimo dosah dětí.

1. Připravte si materiál na podání injekce

- a. Připravte si čistý a rovný povrch, jako je stůl nebo pracovní deska, s dobrým osvětlením.
- b. Vyjměte 1 předplněné pero z krabičky uložené v chladničce.
- c. Připravte si tento materiál:
 - předplněné pero,
 - 1 tampón napuštěný alkoholem.

Materiál, který není v krabičce:

- vatový tampon nebo gáza,
- polštářková náplast,
- odpadní nádoba na ostré předměty.



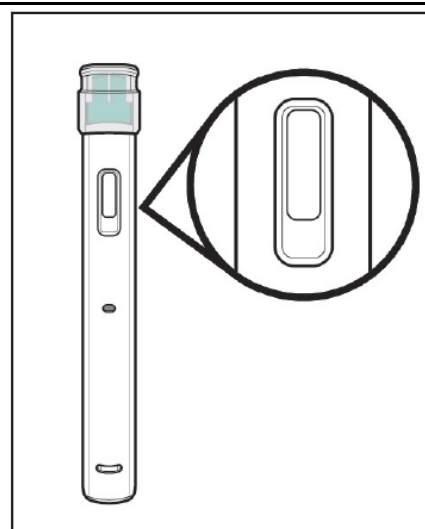
Obrázek B

2. Zkontrolujte předplněné pero

- a. Ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Yuflyma) a dávku.
- b. Zkontrolujte pero, zda není prasklé nebo poškozené.
- c. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku pera.

Předplněné pero nepoužívejte, pokud:

- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadlo na tvrdý povrch.



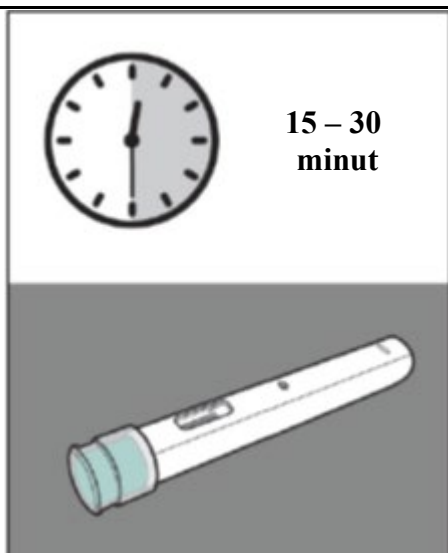
Obrázek C

3. Zkontrolujte léčivý přípravek.

- a. Zkontrolujte okénkem kapalinu, zda je čirá, bezbarvá až světle hnědá a bez částic.

Předplněné pero nepoužívejte, jestliže je roztok

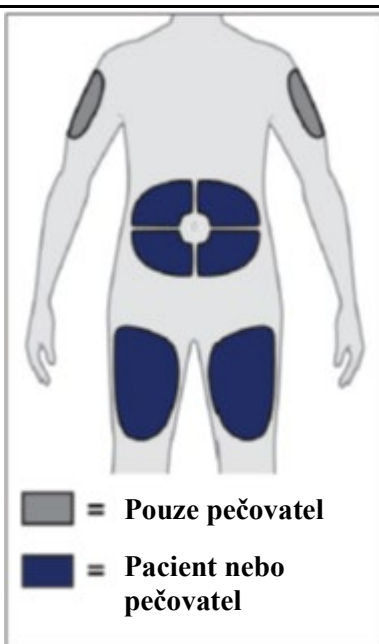
- zabarvený (žlutý nebo tmavě hnědý), zakalený nebo obsahuje částice.
- V kapalině mohou být vidět vzduchové bubliny. To je normální.



Obrázek D

4. Vyčkejte 15-30 minut

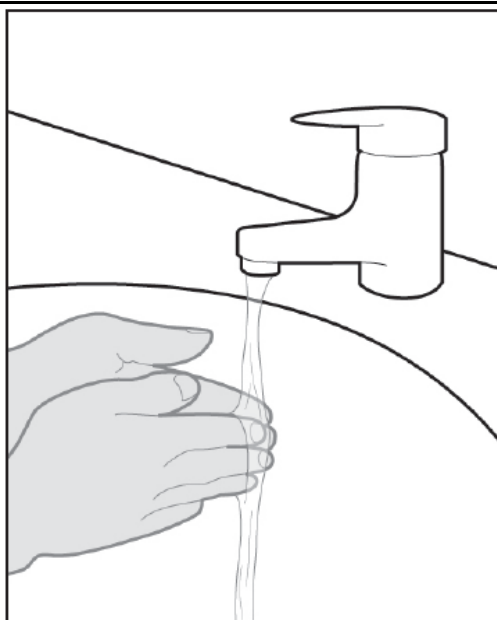
- a. Předplněné pero ponechte při pokojové teplotě 15 až 30 minut, aby se mohla ohřát.
- **Předplněné pero nezahřívajte** pomocí zdrojů tepla jako horká voda nebo mikrovlnná trouba.



Obrázek E

5. Vyberte si místo k podání injekce

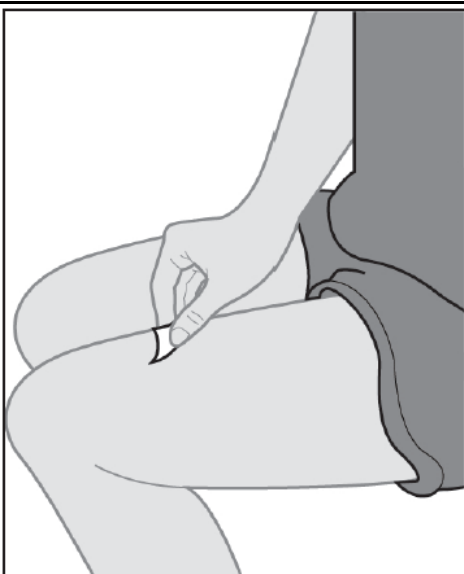
- a. Injekci můžete aplikovat do:
 - přední strany stehna,
 - břicha (s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku),
 - vnější části paže pod ramenem (pouze pečovatel).
- **Neaplikujte injekce** do oblasti 5 cm kolem pupku ani do místa, které je červené, zatvrdlé, bolestivé na dotek, poraněné, zjizvené nebo pohmožděné.
- Při lupénce injekce neaplikujte do vystouplých, ztlustělých, zarudlých nebo šupinatých míst na pokožce.
- **Injekce neaplikujte přes oblečení.**
- b. Při každé další injekci použijte jiné místo aplikace (střídejte je). Nové místo musí být nejméně 3 cm od místa předchozího.



Obrázek F

6. Umyjte si ruce

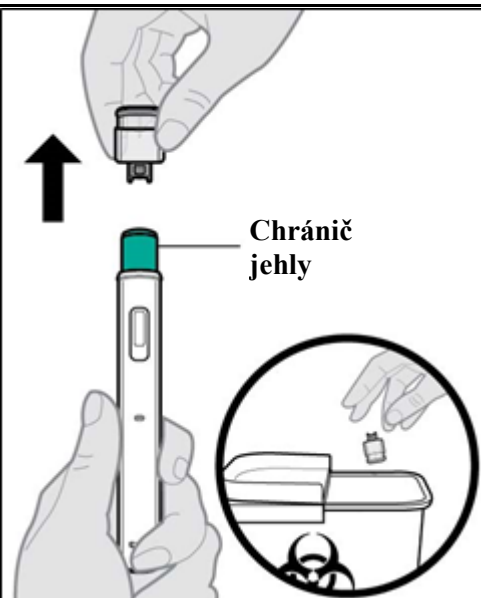
- a. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a důkladně je osušte.



Obrázek G

7. Očistěte místo aplikace

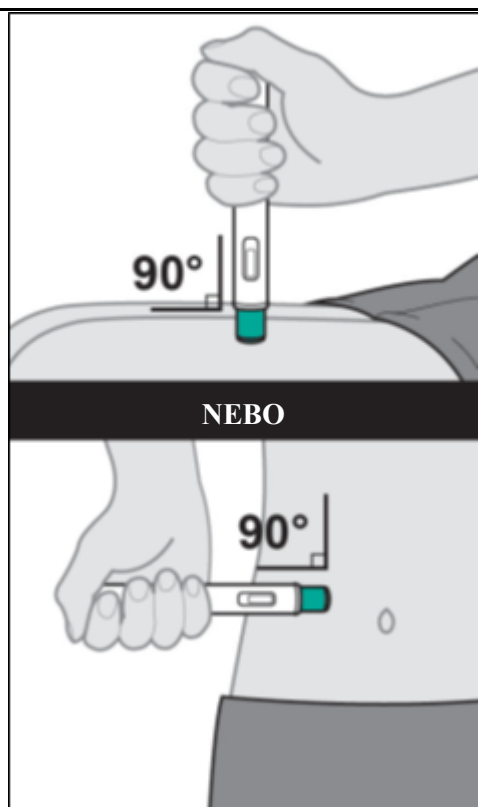
- a. Očistěte místo vpichu kruhovými pohyby tampónu napuštěného alkoholem.
 - b. Před podáním injekce nechte pokožku uschnout.
- **Před aplikací na místo nefoukejte** a nedotýkejte se jej.



Obrázek H

8. Sejměte kryt pera

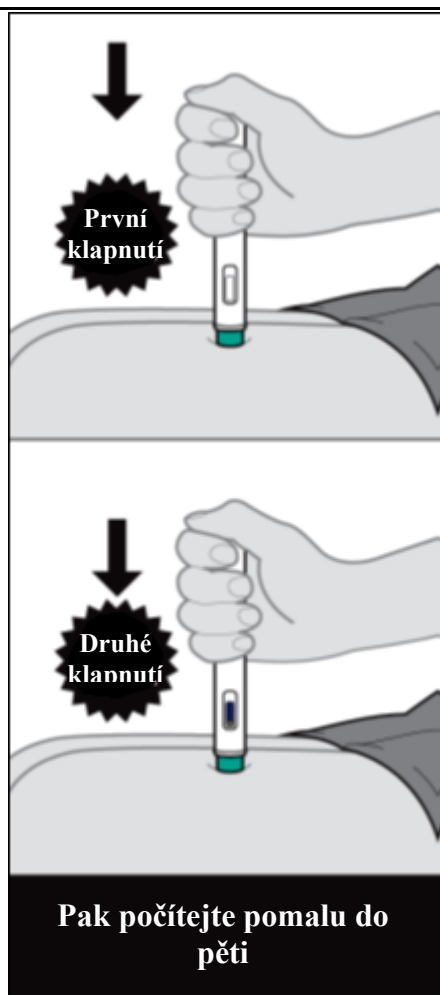
- a. Jednou rukou podržte předplněné pero za tělo, krytem pera nahoru. Druhou rukou opatrně stáhněte kryt pera.
- **Nesnímejte kryt pera**, dokud nejste připraveni k aplikaci.
 - **Nedotýkejte se** chrániče či jehly. Mohl(a) byste se píchnout.
 - **Kryt už zpět nenasazujte.** Ihned jej vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty.
 - Je normální, že se na konci jehly objeví kapka tekutiny.



Obrázek I

9. Umístěte pero na místo aplikace.

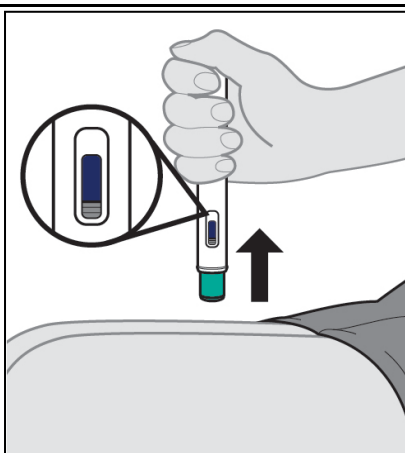
- Podržte pero tak, abyste viděli okénko.
- Předplněné pero umístěte na místo aplikace, pod úhlem 90° (kolmo na tělo). Pokožku nenapínejte ani nevytvářejte kožní řasu.



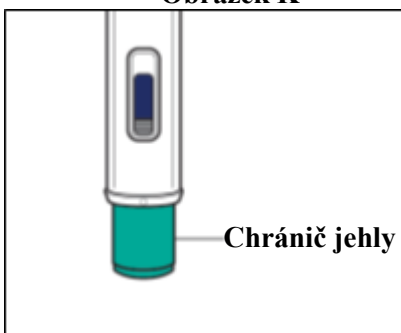
Obrázek J

10. Podejte injekci

- Předplněné pero **pevně přitlačte** na kůži. Po spuštění injekce uslyšíte první hlasité „cvaknutí“ a modrý píst začne vyplňovat okénko.
 - Držte dále pero pevně na kůži a čkejte, až se ozve druhé hlasité „cvaknutí“.
 - Jakmile druhé „cvaknutí“ uslyšíte, stále držte pero pevně na pokožce a počítejte pomalu do pěti, abyste podali celou dávku.
- Po zahájení injekce **neměňte polohu pera**.



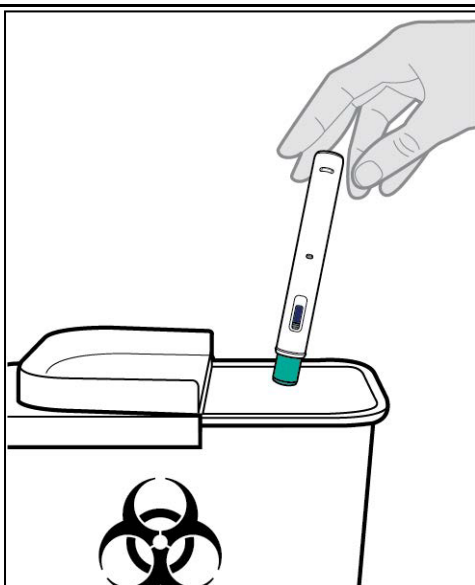
Obrázek K



Obrázek L

11. Zvedněte pero z místa aplikace a místo ošetřete.

- a. Pohledem na pero zkontrolujte, že modrý píst s šedivým koncem zcela zaplnil okénko.
- b. Zvedněte pero z pokožky.
 - Po zvednutí předplněného pera z místa aplikace injekce se jehla automaticky zakryje. **Nenasazujte už na pero kryt.**
 - Pokud okénko není celé modré nebo pero stále aplikuje přípravek, podaná dávka nebyla úplná. Okamžitě kontaktujte ošetřujícího lékaře.
- c. Ošetřete místo vpichu jemným stisknutím (ne třením), aplikujte na něj vatový tampon nebo gázu a v případě potřeby také náplast. Může dojít k menšímu krvácení.
 - Pero **nepoužívejte znovu.**
 - Místo vpichu **nemasírujte.**



Obrázek M

12. Předplněné pero zlikvidujte

- a. Použité předplněné pero vyhod'te do odpadní nádoby na ostré předměty podle pokynů lékaře, sestry nebo lékárníka.
- b. Tampón s alkoholem a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.
 - Předplněné pero a odpadní nádobu na ostrý předmět vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto 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.
- Lékař Vám rovněž vydá **karta pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými se musíte seznámit před zahájením léčby přípravkem Yuflyma a během léčby přípravkem Yuflyma. Kartu s sebou noste po dobu léčby a čtyři měsíce po poslední injekci přípravku Yuflyma.
- 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 i 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 Yuflyma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yuflyma používat
3. Jak se přípravek Yuflyma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yuflyma uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Yuflyma a k čemu se používá

Přípravek Yuflyma obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obraný) systém těla.

Přípravek Yuflyma je určen k léčbě následně uvedených zánětlivých onemocnění:

- Revmatoidní artritida
- Ložisková psoriáza
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- Ulcerózní kolitida
- Neinfekční uveitida

Léčivou látkou v přípravku Yuflyma je adalimumab, lidská monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na konkrétní strukturu (cíl) v těle.

Cílem pro adalimumab je konkrétní bílkovina, tzv. tumor nekrotizující faktor (TNF α), která se podílí na imunitní obraně těla a jejíž množství stoupá při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Yuflyma se váže na TNF α a tak tlumí zánět u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Yuflyma se používá k léčbě středně těžké až těžké revmatoidní artritidy u dospělých. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Přípravek Yuflyma lze také použít k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Yuflyma může zpomalit poškození kloubů způsobené zánětlivým onemocněním a může usnadnit volnější pohyb.

Lékař rozhodne, zda bude přípravek Yuflyma používán s methotrexátem nebo samotný.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé.

Yuflyma se používá k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je chronické a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Může se projevovat vznikem uzlíků citlivých na dotek a abscesů (vředů), z nichž může vytékat hnis. Nemoc nejčastěji postihuje určité oblasti pokožky, např. pod prsy, podpaží, vnitřní části stehen, třísla a hýždě. Na postižených místech může také dojít ke zjizvení.

Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících ve věku 12 až 17 let.

Yuflyma může snížit počet uzlíků a abscesů způsobených onemocněním a bolest, kterou nemoc často způsobuje. Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu. Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Neinfekční uveitida

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Yuflyma se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou a 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 nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Yuflyma tento zánět tlumí.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yuflyma používat

Nepoužívejte přípravek Yuflyma:

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte těžkou infekci včetně aktivní tuberkulózy (viz bod „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, například 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 Yuflyma se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže se vyskytnou alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte další injekci přípravku Yuflyma a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postihující jednu část těla (například bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Yuflyma na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Yuflyma můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte poškozenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné; může jít o:
 - tuberkulózu,
 - infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi,
 - závažné infekce v krvi (sepsy).

Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité informovat lékaře, pokud se vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby. Lékař může doporučit přerušování léčby přípravkem Yuflyma.

- Informujte svého lékaře, pokud pobýváte v oblastech velmi častého výskytu plísňových infekcí (například histoplasmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza), nebo pokud do takových oblastí cestujete.

- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují jejich riziko.
- Pokud jste starší 65 let, riziko infekcí při používání přípravku Yuflyma bude vyšší. Během této léčby proto musíte vy i lékař věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce. Je důležité informovat lékaře, pokud se vyskytnou známky infekce, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Tuberkulóza

- Je velmi důležité informovat lékaře, pokud jste prodělal (a) tuberkulózu nebo jste byla(a) v těsném kontaktu s někým, kdo ji měl. Jestliže máte aktivní tuberkulózu, přípravek Yuflyma nepoužívejte.
 - U pacientů léčených přípravkem Yuflyma byly hlášeny případy tuberkulózy; před zahájením léčby přípravkem Yuflyma vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění nevyskytly. To znamená, že podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto testů a jejich výsledky mají být zaznamenány do informační **karty pacienta**.
 - K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i přes preventivní léčbu.
 - Pokud se objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned lékaři.

Hepatitida B

- Jestliže jste přenašečem viru hepatitidy typu B, máte aktivní formu této nemoci nebo jste jí ohrožen(a), řekněte to svému lékaři.
 - Lékař by měl provést test na infekci HBV. Přípravek Yuflyma může způsobovat reaktivaci (obnovení) hepatitidy B u lidí, kteří jsou přenašeči tohoto viru.
 - V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení funkce imunitního systému, může dojít k aktivaci viru HBV a ohrožení vašeho života.

Operace nebo stomatologický zákrok

- Pokud se chystáte na operaci nebo zákrok u zubaře, informujte lékaře o léčbě přípravkem Yuflyma. Lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Yuflyma.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (nemoc postihující ochranný obal nervů, např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete přípravek Yuflyma dostávat. Pokud se objeví příznaky jako změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Během léčby přípravkem Yuflyma nesmíte dostat některé očkovací látky, které by mohly vyvolat vznik infekce.
 - Než dostanete jakoukoli vakcínu, porad'te se se svým lékařem.
 - Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali, pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Yuflyma.
 - Pokud jste přípravek Yuflyma dostávala během těhotenství, může být dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců po poslední dávce v průběhu těhotenství. Informujte lékaře dítěte a další zdravotnické pracovníky o používání přípravku Yuflyma v těhotenství, aby mohli rozhodnout, kdy dítě očkovat.

Selhání srdce

- Pokud máte mírné srdeční selhání a používáte přípravek Yuflyma, lékař musí pečlivě stav srdce sledovat. Je důležité, abyste sdělili(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás nově vyskytnou nebo se zhorší známky srdečního selhání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat lékaře. Lékař rozhodne, zda přípravek Yuflyma máte používat.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Váš lékař se může rozhodnout ukončit léčbu. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny, snadno krvácíte nebo jste velmi bledý/bledá, ihned se spojte s lékařem.

Rakovina

- U dětských i dospělých pacientů léčených přípravkem Yuflyma nebo jinými blokátory TNF byly popsány velmi 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 leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň).
 - Jestliže používáte přípravek Yuflyma, může vzrůst riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících přípravek Yuflyma pozorován neobvyklý a těžký typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem.
 - Oznamte lékaři, pokud současně s přípravkem Yuflyma užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin.
 - U pacientů léčených přípravkem Yuflyma byly pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu.
 - Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající kožní léze změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže máte CHOPN nebo hodně kouříte, poraďte se s lékařem, zda je pro vás léčba inhibitory TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Yuflyma k příznakům podobným jako u tzv. lupus erythematosus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, děti mají před podáním přípravku Yuflyma absolvovat veškerá potřebná očkování.

Další léčivé přípravky a Yuflyma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Yuflyma nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují tyto léčivé látky:

- anakinra
- abatacept.

Přípravek Yuflyma lze používat společně s:

- metotrexátem,
- některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata),
- kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, včetně nesteroidních antirevmatik (NSA).

Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Zvažte použití vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění a pokračujte v jejím používání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Yuflyma.
- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Přípravek Yuflyma se používá 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 přípravek Yuflyma, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek Yuflyma neužívaly.
- Přípravek Yuflyma lze používat během kojení.
- Jestliže používáte přípravek Yuflyma během těhotenství, dítě může být náchylnější k infekcím.
- Informujte lékaře dítěte a další zdravotnické pracovníky o používání přípravku Yuflyma v těhotenství před jakýmkoli očkováním dítěte. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Yuflyma může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Yuflyma se může objevit točení hlavy a poruchy vidění.

Yuflyma obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Yuflyma používá

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

Doporučené dávky přípravku Yuflyma u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Yuflyma, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny	Při revmatoidní artritidě podávání methotrexátu pokračuje i při užívání přípravku Yuflyma. Pokud lékař usoudí, že podávání methotrexátu není na místě, přípravek Yuflyma lze podávat samostatně. Pokud máte revmatoidní artritidu a nedostáváte k přípravku Yuflyma methotrexát, lékař může předepsat přípravek Yuflyma 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ložisková psoriáza		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce za jeden den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Pokud máte nedostatečnou odpověď, lékař může dávky zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (dvě 80mg injekce v jeden den nebo jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), následovaná dávkou 80 mg (jedna 80 mg injekce za jeden den) o dva týdny později. O další dva týdny později pokračujte dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, podle pokynů lékaře.	Postižená místa se doporučuje denně mýt antiseptickým přípravkem.
Dospívající ve věku 12–17 let s hmotností nejméně 30 kg	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce za jeden den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Pokud máte nedostatečnou odpověď na léčbu přípravkem Yuflyma 40 mg jednou za dva týdny, lékař může dávky zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Postižená místa se doporučuje denně mýt antiseptickým přípravkem.

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s tělesnou hmotností nejméně 40 kg	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce za jeden den), následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Pokud je zapotřebí rychlejší odpověď, lékař může předepsat první dávku 160 mg (dvě 80mg injekce v jeden den nebo jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), následovanou dávkou 80 mg (jedna 80 mg injekce za jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 40 mg následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Jestliže je vyžadována rychlejší odpověď, lékař může předepsat první dávku 80 mg (jedna 80mg injekce) následovanou 40 mg o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může zvýšit frekvenci dávkování na 20 mg jednou týdně.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (dvě 80mg injekce v jeden den nebo jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), následovaná dávkou 80 mg (jedna 80 mg injekce za jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (jedna injekce 80 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat přípravek Yuflyma v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (dvě 80mg injekce v jednom dni nebo jedna injekce 80 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (jedna injekce 80 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat přípravek Yuflyma v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce za jeden den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Kortikosteroidy nebo jiné léky ovlivňující imunitní systém lze užívat i při používání přípravku Yuflyma. Přípravek Yuflyma lze také podávat samostatně.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 40 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Yuflyma je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg	40 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 80 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Yuflyma je doporučen k použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Yuflyma se podává injekčně pod kůži.

Podrobné pokyny k injikování přípravku Yuflyma jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Yuflyma, než jste měl(a)

Pokud jste nechtěně aplikoval(a) přípravek Yuflyma častěji, než bylo předepsáno, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yuflyma

Pokud si zapomenete podat injekci přípravku Yuflyma, aplikujte ihned, jak si vzpomenete. Poté použijte další dávku podle plánu, jako kdybyste dávku nevynechal(a).

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Yuflyma

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Yuflyma přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Yuflyma používat, příznaky onemocnění se mohou 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 mírná nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Yuflyma.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou, nohou
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání se při tělesné činnosti nebo při poloze vleže nebo otoky nohou

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky infekce, jako jsou 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 otevřená rána, která se nehojí
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost

Příznaky popsané výše mohou být známkami dále uvedeného přehledu nežádoucích účinků, zjištěných při používání přípravku Yuflyma:

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 nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha
- pocit na zvracení a zvracení
- vyrážka
- bolest kostí a svalů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky)
- střevní infekce (včetně zánětu žaludku a střev)
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu)
- ušní infekce
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu)
- infekce pohlavních orgánů

- zánět 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 jsou brnění, svědění nebo znecitlivění
- migréna
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin)
- poruchy zraku
- oční záněty
- záněty očního víčka a otoky oka
- vertigo (závrať nebo točení hlavy)
- pocity rychlého bušení srdce
- vysoký krevní tlak
- návaly horka
- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy)
- kašel
- astma
- dýchavičnost
- krvácení ze zažívacího ústrojí
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy)
- refluxní choroba jícnu
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech)
- svědění
- svědivá vyrážka
- tvorba modřin
- záněty kůže (jako je ekzém)
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky)
- svalové křeče
- krev v moči
- onemocnění ledvin
- bolest na hrudi
- edém (otok)
- 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)
- infekce postihující nervový systém (včetně virového zánětu mozkových blan)
- záněty oka
- bakteriální infekce
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva)
- rakovina
- rakovina postihující mízní systém
- melanom (nádor z pigmentových buněk)

- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůže a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- vaskulitida (zánět krevních cév)
- třes
- neuropatie (poškození nervů)
- cévní mozková příhoda
- ztráta sluchu, ušní šelest
- pocit nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků
- srdeční příhoda (infarkt)
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu)
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny)
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice)
- zánět slinivky břišní, způsobující silnou bolest břicha a zad
- potíže s polykáním
- edém obličeje (otok obličeje)
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny
- ztučnění jater
- 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 1000 osob)

- leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň)
- závažné alergické reakce doprovázené šokem
- roztroušená skleróza
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu a Guillainův-Barrého syndrom, který 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, bolest hlavy a vyrážku)
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka)
- syndrom podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný otok kůže)
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný)
- karcinom z Merkelových buněk (typ rakoviny kůže)
- Kaposiho sarkom, vzácný typ nádoru, který se objevuje při infekci lidským herpes virem 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji projevuje jako fialová místa 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 přípravku Yuflyma 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 hladiny tuků v krvi
- zvýšené jaterní enzymy

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- zvýšení kyseliny močové v krvi
- neobvyklé hladiny sodíku v krvi
- nízké hladiny vápníku v krvi
- nízké hladiny fosforu v krvi
- vysoké hladiny krevního cukru
- vysoké hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- přítomnost autoprotilátek v krvi
- nízká hladina draslíku v krvi

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve)

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu [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 Yuflyma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/kraji krabičky za slovem EXP.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku s [krytem jehly](#) uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiné možnosti uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat předplněnou injekční stříkačku s krytem jehly a přípravkem Yuflyma při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 31 dní. Chraňte před světlem. Jakmile je stříkačka vyjmuta z chladničky a ponechána při pokojové teplotě, **je nutno ji použít do 31 dní nebo zlikvidovat**, a to i když je vrácena zpět do chladničky.

Poznamenejte si datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z chladničky, 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 Yuflyma obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Pomocnými látkami jsou kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, glycin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Yuflyma předplněná injekční stříkačka s chráničem jehly vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s chráničem jehly je dodáván jako sterilní roztok 80 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,8 ml roztoku.

Yuflyma předplněná injekční stříkačka je skleněná injekční stříkačka, která obsahuje roztok adalimumabu. Jedno předplněné balení injekční stříkačky je dodáváno se 2 alkoholovými tampony (1 náhradní).

Yuflyma předplněná injekční stříkačka je skleněná stříkačka s chráničem jehly, která obsahuje roztok adalimumabu. Jedna předplněná injekční stříkačka s krytem chrániče jehly je dodávána se 2 alkoholovými tampony (1 náhradní).

Yuflyma je k dispozici jako předplněná injekční stříkačka a/nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13,
89231 Neu-Ulm,
Německo

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francie

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Německo

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

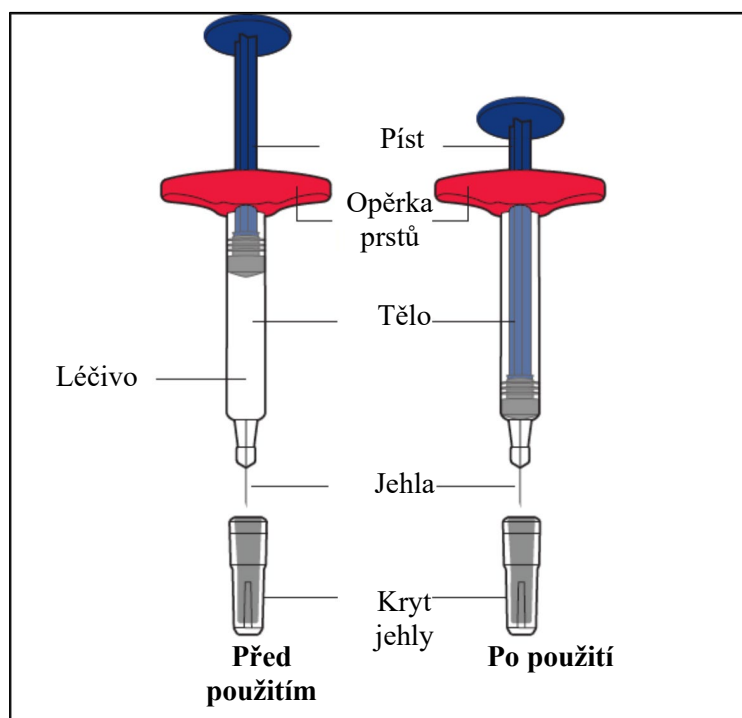
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

- V následujících pokynech je vysvětleno, jak si máte podat podkožní injekci přípravku Yuflyma za použití předplněné stříkačky. Nejprve si pečlivě přečtete všechny pokyny a pak podle nich postupujte krok za krokem.
- Váš lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vás poučí, jak si přípravek aplikovat.
- **Nepokoušejte se aplikovat si injekci**, dokud si nejste jist(a), že jste pochopil(a) jak injekci připravit a podat.
- Po řádném procvičení si můžete injekci podat sám (sama) nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.
- Každou předplněnou injekční stříkačku použijte jen na jednu injekci.

Yuflyma předplněná injekční stříkačka



Obrázek A

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud:

- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadla na tvrdý povrch.

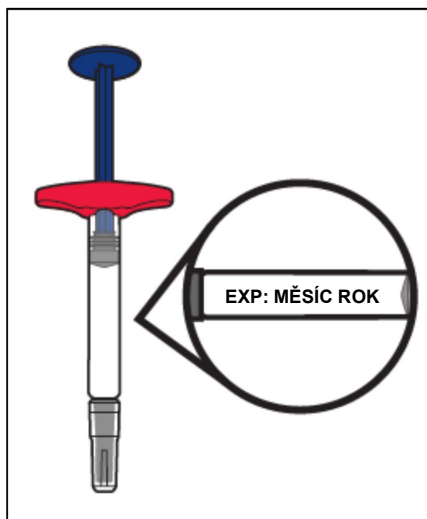
Kryt jehly odstraňte až bezprostředně před podáním injekce. Uchovávejte přípravek Yuflyma mimo dohled a dosah dětí.

1. Připravte si materiál na podání injekce

- a. Připravte si čistý a rovný povrch, jako je stůl nebo pracovní deska, s dobrým osvětlením.
- b. Vyjměte 1 předplněnou injekční stříkačku z krabičky uložené v chladničce.
 - Při vyjímání z krabičky držte stříkačku za tělo. Nedotýkejte se pístu.
- c. Připravte si tento materiál:
 - předplněná injekční stříkačka,
 - tampón napuštěný alkoholem.

Materiál, který není v krabičce:

 - vatový tampon nebo gáza,
 - polštářková náplast,
 - odpadní nádoba na ostré předměty.



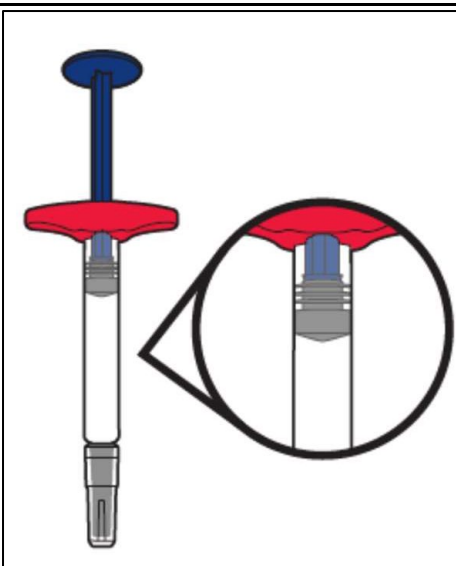
Obrázek B

2. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku

- a. Ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Yuflyma) a dávku.
- b. Zkontrolujte stříkačku, zda není prasklá nebo poškozená.
- c. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku stříkačky.

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud:

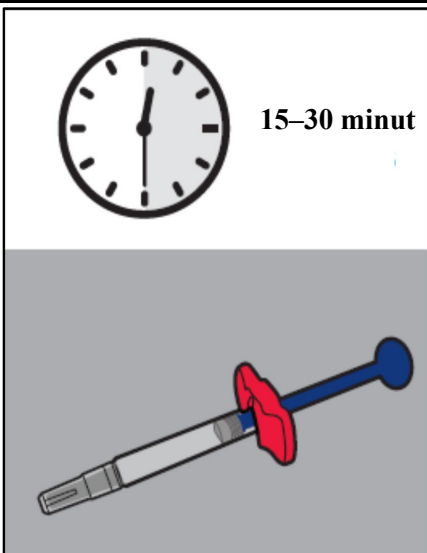
- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadla na tvrdý povrch.



Obrázek C

3. Zkontrolujte léčivý přípravek

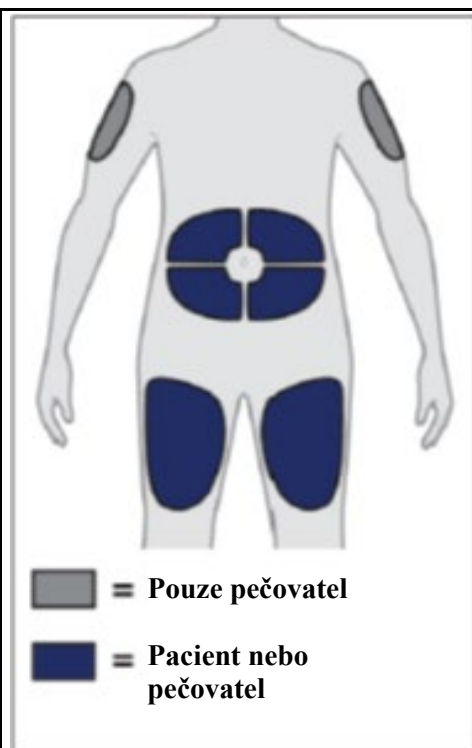
- a. Zkontrolujte kapalinu, zda je čirá, bezbarvá až světle hnědá a bez částic.
- **Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte,** pokud je kapalina zabarvená (žlutá nebo tmavě hnědá), zakalená nebo obsahuje částice.
- V kapalině mohou být vidět vzduchové bubliny. To je normální.



Obrázek D

4. Vyčkejte 15-30 minut

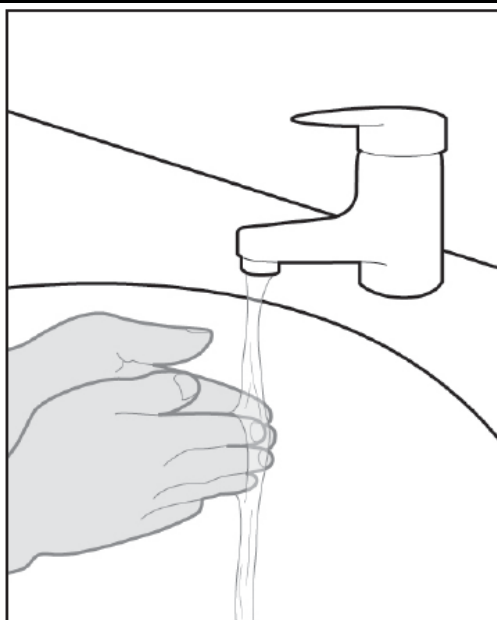
- a. Předplněnou injekční stříkačku ponechte při pokojové teplotě 15 až 30 minut, aby se mohla ohřát.
- **Předplněnou injekční stříkačku nezahřívejte** pomocí zdrojů tepla jako horká voda nebo mikrovlnná trouba.



Obrázek E

5. Vyberte si místo k podání injekce

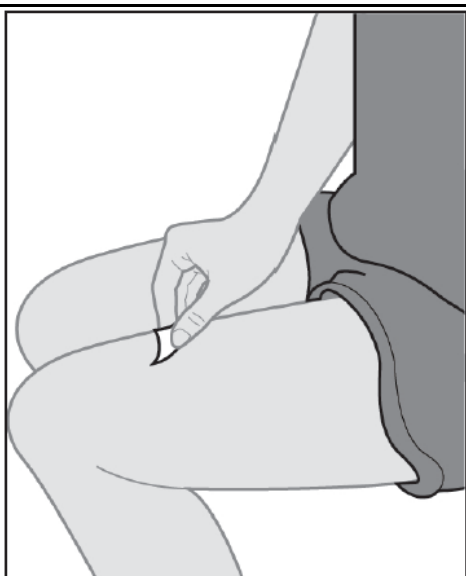
- a. Injekci můžete aplikovat do:
- přední strany stehna,
 - břicha (s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku),
 - vnější části paže pod ramenem (pouze pečovatel).
- **Neaplikujte injekce** do oblasti 5 cm kolem pupku ani do místa, které je červené, zatvrdlé, bolestivé na dotek, poraněné, zjizvené nebo pohmožděné.
 - **Při lupénce injekce neaplikujte** do vystouplých, ztlustělých, zarudlých nebo šupinatých míst na pokožce.
 - **Injekce neaplikujte** přes oblečení.
- b. Při každé další injekci použijte jiné místo aplikace (střídejte je). Nové místo musí být nejméně 3 cm od místa předchozího.



Obrázek F

6. Umyjte si ruce

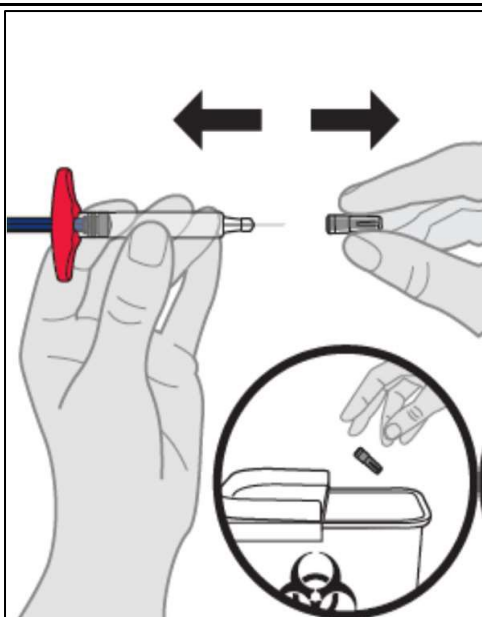
- a. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a důkladně je osušte.



Obrázek G

7. Očistěte místo aplikace

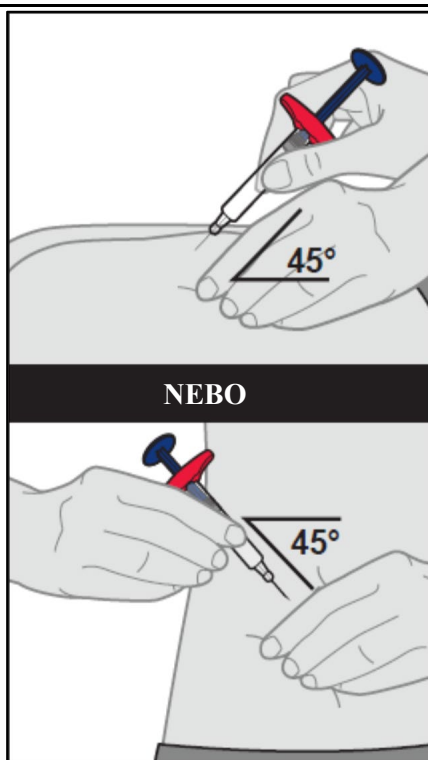
- a. Očistěte místo vpichu kruhovými pohyby tampónu napuštěného alkoholem.
 - b. Před podáním injekce nechte pokožku uschnout.
- **Před aplikací na místo nefoukejte a nedotýkejte se jej.**



Obrázek H

8. Sejměte kryt jehly

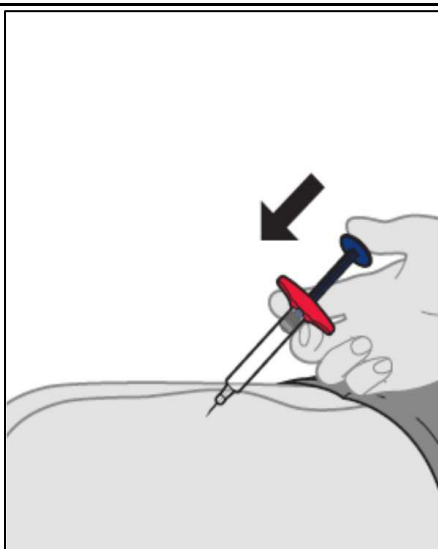
- a. Jednou rukou podržte tělo stříkačky. Druhou rukou opatrně stáhněte kryt jehly.
- **Nesnímejte kryt**, dokud nejste připraven(a) k aplikaci injekce.
 - **Jehly se nedotýkejte.** Mohl(a) byste se poranit.
 - **Kryt už zpět na jehlu nenasazujte.** Ihned jej vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty.
 - Je normální, že se na konci jehly objeví kapka tekutiny.



Obrázek I

9. **Zaveďte předplněnou injekční stříkačku do místa aplikace**

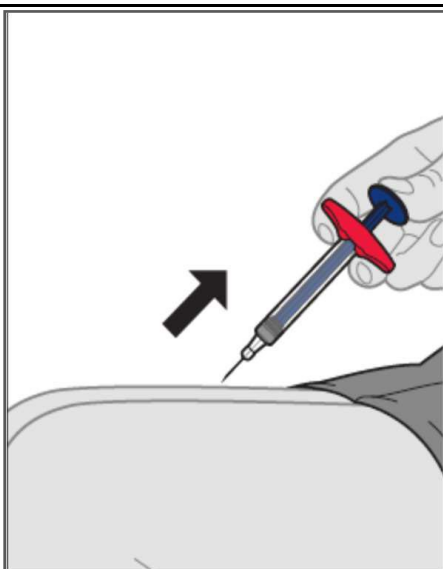
- a. Jednou rukou na místě vpichu jemně vytvořte kožní řasu.
- b. Držte stříkačku za tělo a rychlým bodnutím (jako šipkou) zaveďte jehlu pod úhlem 45 stupňů zcela do řasy.



Obrázek J

10. **Podejte injekci**

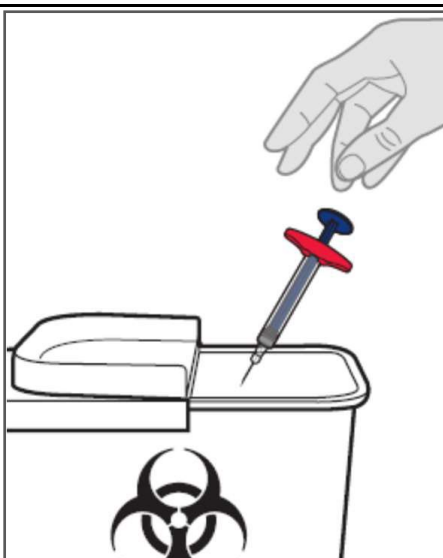
- a. Po zavedení jehly kožní řasu pusťte.
 - b. Pomalu zatlačte píst úplně dolů, dokud se nevstříkne veškerá tekutina a stříkačka není prázdná.
- Po zahájení injekce **neměňte polohu stříkačky**.



Obrázek K

11. Vytáhněte stříkačku z místa aplikace a místo ošetřete.

- a. Po vyprázdnění předplněné stříkačky ji vytáhněte z kůže pod stejným úhlem, pod nímž jste ji zavedl(a).
 - b. Ošetřete místo vpichu jemným stisknutím (ne třením), přiložte na něj vatový tampon nebo gázu a v případě potřeby také náplast. Může dojít k menšímu krvácení.
- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte opakovaně**.
 - **Jehly se nedotýkejte** a nenasazujte na ni kryt.
 - **Místo vpichu nemasírujte.**

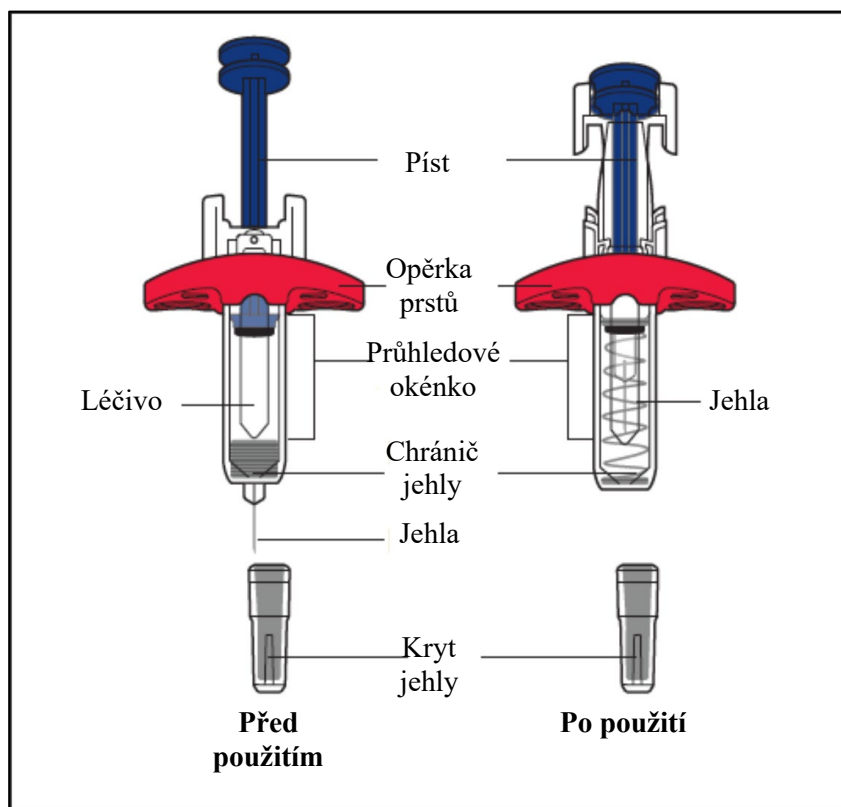


Obrázek L

12. Stříkačku zlikvidujte

- **Kryt už zpět na jehlu nenasazujte.**
- a. Použitou předplněnou injekční stříkačku vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty podle pokynů lékaře, sestry nebo lékárníka.
- b. Tampón s alkoholem a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.
- Předplněnou injekční stříkačku a odpadní nádobu na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Předplněná injekční stříkačka přípravku Yuflyma s chráničem jehly



Obrázek A

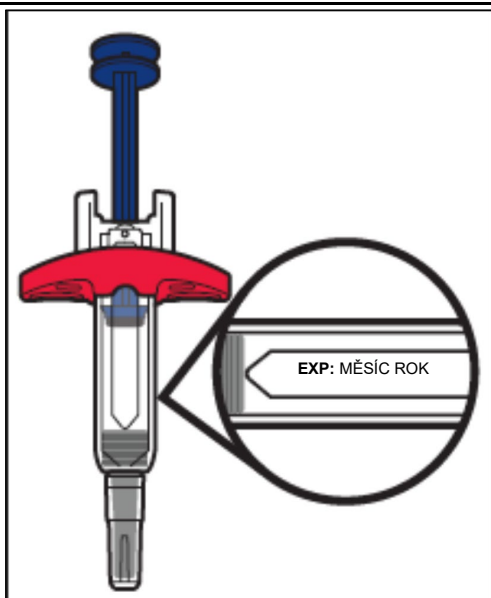
Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud:

- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti,
- upadla na tvrdý povrch.

Kryt jehly odstraňte až bezprostředně před podáním injekce. Uchovávejte přípravek Yuflyma mimo dohled a dosah dětí.

1. Připravte si materiál na podání injekce

- a. Připravte si čistý a rovný povrch, jako je stůl nebo pracovní deska, s dobrým osvětlením.
 - b. Vyjměte 1 předplněnou injekční stříkačku z krabičky uložené v chladničce.
 - Při vyjímání z krabičky držte stříkačku za tělo. Nedotýkejte se pístu.
 - c. Připravte si tento materiál:
 - předplněná injekční stříkačka,
 - tampón napuštěný alkoholem.
- Materiál, který není v krabičce:**
- vatový tampon nebo gáza,
 - polštářková náplast,
 - odpadní nádoba na ostré předměty.



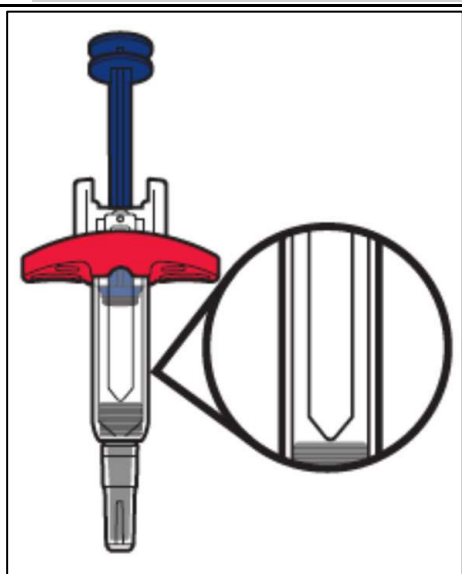
Obrázek B

2. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku

- a. Ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Yuflyma) a dávku.
- b. Zkontrolujte stříkačku, zda není prasklá nebo poškozená.
- c. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku stříkačky.

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud:

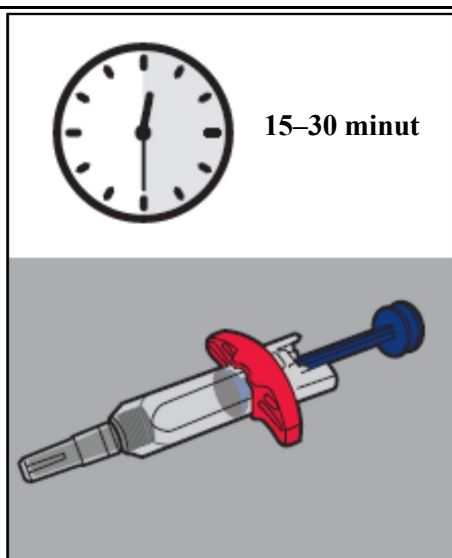
- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadla na tvrdý povrch.



Obrázek C

3. Zkontrolujte léčivý přípravek

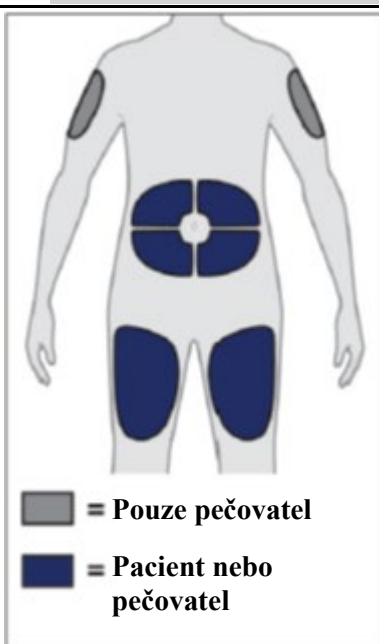
- a. Zkontrolujte kapalinu, zda je čirá, bezbarvá až světle hnědá a bez částic.
- **Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud je kapalina zabarvená (žlutá nebo tmavě hnědá), zakalená nebo obsahuje částice.**
 - V kapalině mohou být vidět vzduchové bubliny. To je normální.



Obrázek D

4. Vyčkejte 15-30 minut

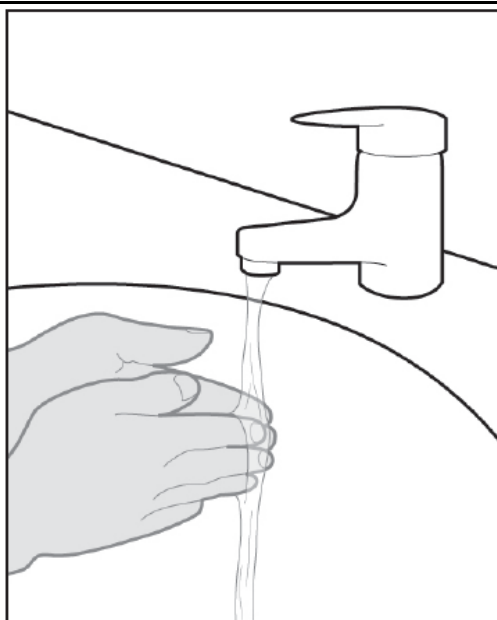
- a. Předplněnou injekční stříkačku ponechte při pokojové teplotě 15 až 30 minut, aby se mohla ohřát.
- Předplněnou injekční stříkačku nezahřívejte pomocí zdrojů tepla jako horká voda nebo mikrovlnná trouba.



Obrázek E

5. Vyberte si místo k podání injekce

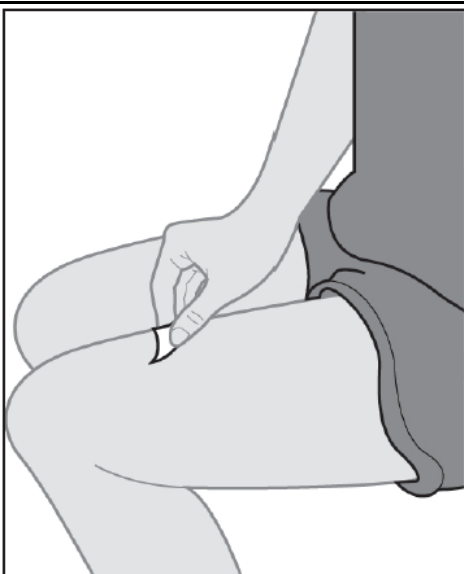
- a. Injekci můžete aplikovat do:
 - přední strany stehna,
 - břicha (s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku),
 - vnější části paže pod ramenem (pouze pečovatel).
- Neaplikujte injekce do oblasti 5 cm kolem pupku ani do místa, které je červené, zatvrdlé, bolestivé na dotek, poraněné, zjizvené nebo pohmožděné.
- Při lupénce injekce neaplikujte do vystoupklých, ztlustělých, zarudlých nebo šupinatých míst na pokožce.
- Injekce neaplikujte přes oblečení.
- b. Při každé další injekci použijte jiné místo aplikace (střídejte je). Nové místo musí být nejméně 3 cm od místa předchozího.



Obrázek F

6. Umyjte si ruce

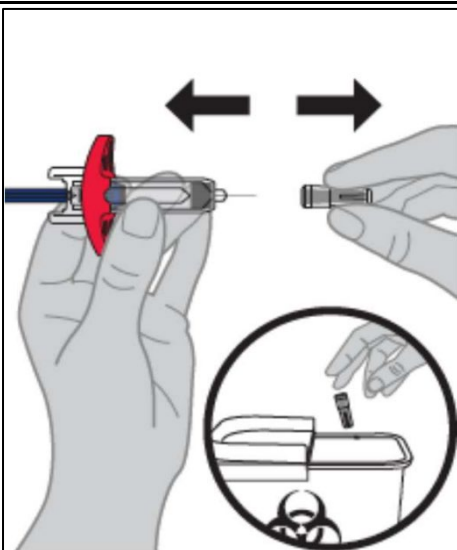
- a. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a důkladně je osušte.



Obrázek G

7. Očistěte místo aplikace

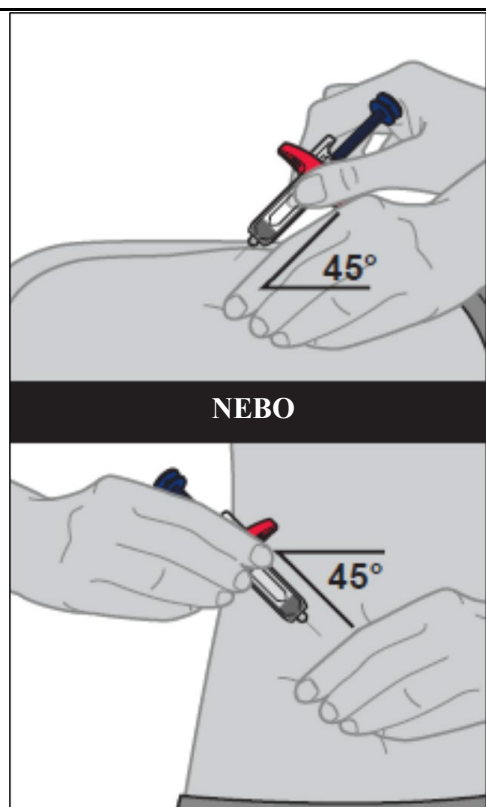
- a. Očistěte místo vpichu kruhovými pohyby tampónu napuštěného alkoholem.
 - b. Před podáním injekce nechte pokožku uschnout.
- **Před aplikací na místo nefoukejte a nedotýkejte se jej.**



Obrázek H

8. Sejměte kryt jehly

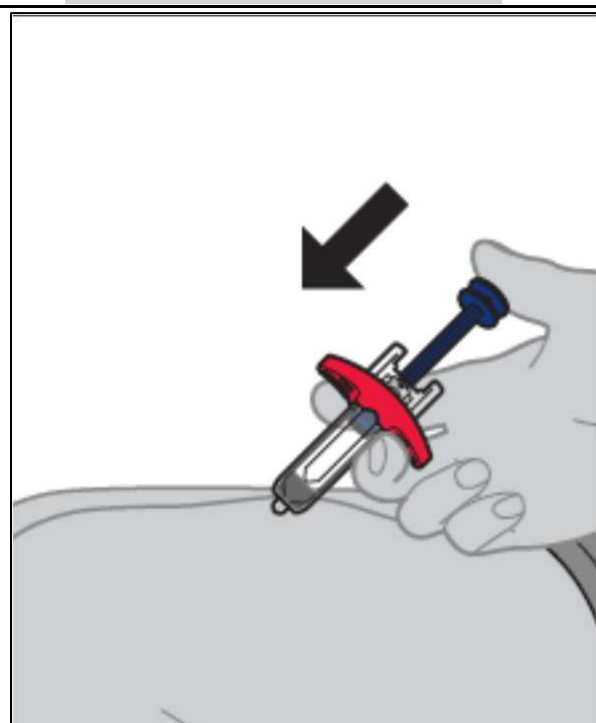
- a. Jednou rukou podržte tělo stříkačky. Druhou rukou opatrně stáhněte kryt jehly.
- **Nesnímejte kryt, dokud nejste připraven(a) k aplikaci injekce.**
 - **Jehly se nedotýkejte.** Mohl(a) byste se poranit.
 - **Kryt už zpět na jehlu nenasazujte.** Ihned jej vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty.
 - Je normální, že se na konci jehly objeví kapka tekutiny.



Obrázek I

9. Zaved'te předplněnou injekční stříkačku do místa aplikace

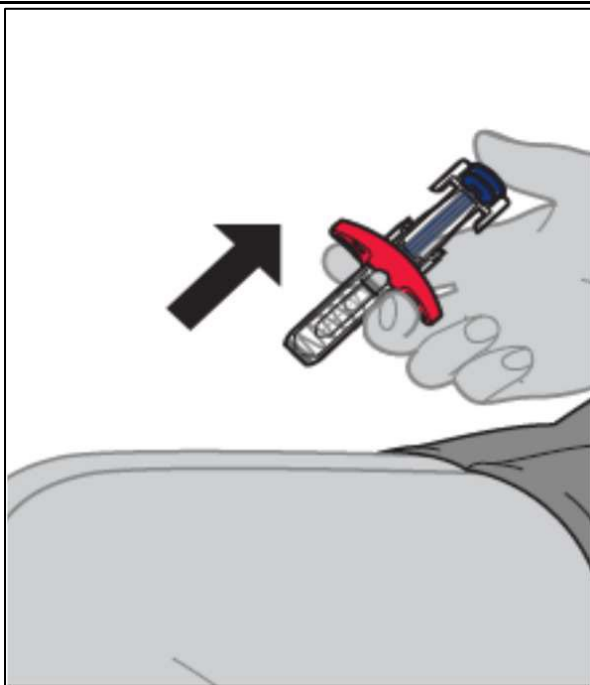
- a. Jednou rukou na místě vpichu jemně vytvořte kožní řasu.
- b. Držte stříkačku za tělo a rychlým bodnutím (jako šípkou) zaved'te jehlu pod úhlem 45 stupňů zcela do řasy.



Obrázek J

10. Podejte injekci

- a. Po zavedení jehly kožní řasu pusťte.
 - b. Pomalu zatlačte píst úplně dolů, dokud se nevstříkne veškerá tekutina a stříkačka není prázdná.
- Po zahájení injekce **neměňte polohu stříkačky.**

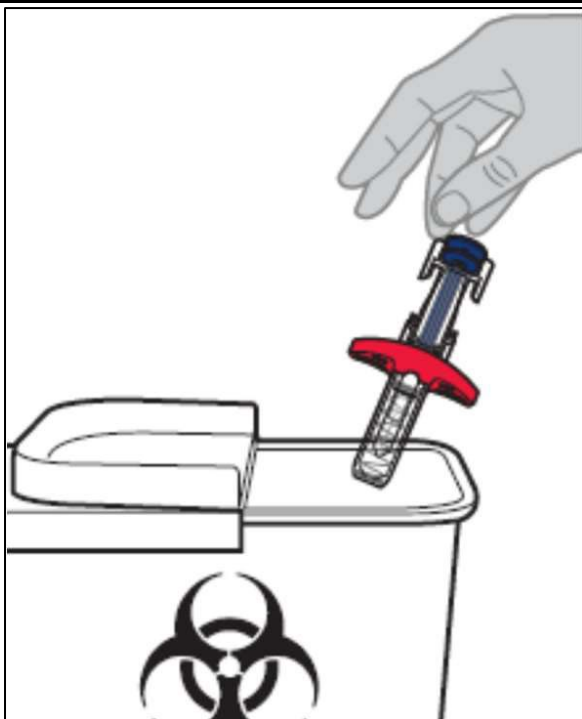


Obrázek K

11. Vytáhněte stříkačku z místa aplikace a místo ošetřete.

- a. Po vyprázdnění stříkačky pomalu zvedejte palec z pístu, dokud není jehla zcela zakryta krytem.
- b. Ošetřete místo vpichu jemným stisknutím (ne třením), přiložte na něj vatový tampon nebo gázu a v případě potřeby také náplast. Může dojít k menšímu krvácení.

- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte opakovaně.**
- **Místo vpichu nemasírujte.**



Obrázek L

12. Stříkačku zlikvidujte

- a. Použitou předplněnou injekční stříkačku vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty podle pokynů lékaře, sestry nebo lékárníka.
 - b. Tampón s alkoholem a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.
- Předplněnou injekční stříkačku a odpadní nádobu na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněném peru adalimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto 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.
- Lékař Vám rovněž vydá **karta pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými se musíte seznámit před zahájením léčby přípravkem Yuflyma a během léčby přípravkem Yuflyma. Kartu s sebou noste po dobu léčby a čtyři měsíce po poslední injekci přípravku Yuflyma.
- 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 i 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 Yuflyma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yuflyma používat
3. Jak se přípravek Yuflyma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yuflyma uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Yuflyma a k čemu se používá

Přípravek Yuflyma obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obraný) systém těla.

Přípravek Yuflyma je určen k léčbě následně uvedených zánětlivých onemocnění:

- Revmatoidní artritida
- Ložisková psoriáza
- Hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- Ulcerózní kolitida
- Neinfekční uveitida

Léčivou látkou v přípravku Yuflyma je adalimumab, lidská monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na konkrétní strukturu (cíl) v těle.

Cílem pro adalimumab je konkrétní bílkovina, tzv. tumor nekrotizující faktor (TNF α), která se podílí na imunitní obraně těla a jejíž množství stoupá při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Yuflyma se váže na TNF α a tak tlumí zánět u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Yuflyma se používá k léčbě středně těžké až těžké revmatoidní artritidy u dospělých. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Přípravek Yuflyma lze také použít k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Yuflyma může zpomalit poškození kloubů způsobené zánětlivým onemocněním a může usnadnit volnější pohyb.

Lékař rozhodne, zda bude přípravek Yuflyma používán s methotrexátem nebo samotný.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé.

Yuflyma se používá k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acné inversa) je chronické a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Může se projevovat vznikem uzlíků citlivých na dotek a abscesů (vředů), z nichž může vytékat hnis. Nemoc nejčastěji postihuje určité oblasti pokožky, např. pod prsy, podpaží, vnitřní části stehů, třísla a hýždě. Na postižených místech může také dojít ke zjizvení.

Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících ve věku 12 až 17 let.

Yuflyma může snížit počet uzlíků a abscesů způsobených onemocněním a bolest, kterou nemoc často způsobuje. Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu. Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Yuflyma se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

Neinfekční uveitida

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Yuflyma se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou a 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 nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Yuflyma tento zánět tlumí.

Zpočátku můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dobře reagovat, dostanete přípravek Yuflyma.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yuflyma používat

Nepoužívejte přípravek Yuflyma:

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte těžkou infekci včetně aktivní tuberkulózy (viz bod „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, například 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 Yuflyma se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže se vyskytnou alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte další injekci přípravku Yuflyma a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postihující jednu část těla (například bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Yuflyma na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Yuflyma můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte poškozenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné; může jít o:
 - tuberkulózu,
 - infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi,
 - závažné infekce v krvi (sepsy).

Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité informovat lékaře, pokud se vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby. Lékař může doporučit přerušení léčby přípravkem Yuflyma.

- Informujte svého lékaře, pokud pobýváte v oblastech velmi častého výskytu plísňových infekcí (například histoplasmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza), nebo pokud do takových oblastí cestujete.

- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují jejich riziko.
- Pokud jste starší 65 let, riziko infekcí při používání přípravku Yuflyma bude vyšší. Během této léčby proto musíte vy i lékař věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce. Je důležité informovat lékaře, pokud se vyskytnou známky infekce, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Tuberkulóza

- Je velmi důležité informovat lékaře, pokud jste prodělal (a) tuberkulózu nebo jste byla(a) v těsném kontaktu s někým, kdo ji měl. Jestliže máte aktivní tuberkulózu, přípravek Yuflyma nepoužívejte.
 - U pacientů léčených přípravkem Yuflyma byly hlášeny případy tuberkulózy; před zahájením léčby přípravkem Yuflyma vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění nevyskytly. To znamená, že podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto testů a jejich výsledky mají být zaznamenány do informační **karty pacienta**.
 - K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i přes preventivní léčbu.
 - Pokud se objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned lékaři.

Hepatitida B

- Jestliže jste přenašečem viru hepatitidy typu B, máte aktivní formu této nemoci nebo jste jí ohrožen(a), řekněte to svému lékaři.
 - Lékař by měl provést test na infekci HBV. Přípravek Yuflyma může způsobovat reaktivaci (obnovení) hepatitidy B u lidí, kteří jsou přenašeči tohoto viru.
 - V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení funkce imunitního systému, může dojít k aktivaci viru HBV a ohrožení vašeho života.

Operace nebo stomatologický zákrok

- Pokud se chystáte na operaci nebo zákrok u zubaře, informujte lékaře o léčbě přípravkem Yuflyma. Lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Yuflyma.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (nemoc postihující ochranný obal nervů, např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete přípravek Yuflyma dostávat. Pokud se objeví příznaky jako změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Během léčby přípravkem Yuflyma nesmíte dostat některé očkovací látky, které by mohly vyvolat vznik infekce.
 - Než dostanete jakoukoli vakcínu, porad'te se se svým lékařem.
 - Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali, pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Yuflyma.
 - Pokud jste přípravek Yuflyma dostávala během těhotenství, může být dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců po poslední dávce v průběhu těhotenství. Informujte lékaře dítěte a další zdravotnické pracovníky o používání přípravku Yuflyma v těhotenství, aby mohli rozhodnout, kdy dítě očkovat.

Selhání srdce

- Pokud máte mírné srdeční selhání a používáte přípravek Yuflyma, lékař musí pečlivě stav srdce sledovat. Je důležité, abyste sdělili(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás nově vyskytnou nebo se zhorší známky srdečního selhání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat lékaře. Lékař rozhodne, zda přípravek Yuflyma máte používat.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Váš lékař se může rozhodnout ukončit léčbu. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny, snadno krvácíte nebo jste velmi bledý/bledá, ihned se spojte s lékařem.

Rakovina

- U dětských i dospělých pacientů léčených přípravkem Yuflyma nebo jinými blokátory TNF byly popsány velmi 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 leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň).
 - Jestliže používáte přípravek Yuflyma, může vzrůst riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících přípravek Yuflyma pozorován neobvyklý a těžký typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem.
 - Oznamte lékaři, pokud současně s přípravkem Yuflyma užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin.
 - U pacientů léčených přípravkem Yuflyma byly pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu.
 - Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající kožní léze změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže máte CHOPN nebo hodně kouříte, poraďte se s lékařem, zda je pro vás léčba inhibitory TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Yuflyma k příznakům podobným jako u tzv. lupus erythematoses. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, děti mají před podáním přípravku Yuflyma absolvovat veškerá potřebná očkování.

Další léčivé přípravky a Yuflyma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Yuflyma nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují tyto léčivé látky:

- anakinra
- abatacept.

Přípravek Yuflyma lze používat společně s:

- metotrexátem,
- některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata),
- kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, včetně nesteroidních antirevmatik (NSA).

Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Zvažte použití vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění a pokračujte v jejím používání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Yuflyma.
- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Přípravek Yuflyma se používá 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 přípravek Yuflyma, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek Yuflyma neužívaly.
- Přípravek Yuflyma lze používat během kojení.
- Jestliže používáte přípravek Yuflyma během těhotenství, dítě může být náchylnější k infekcím.
- Informujte lékaře dítěte a další zdravotnické pracovníky o používání přípravku Yuflyma v těhotenství před jakýmkoli očkováním dítěte. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Yuflyma může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Yuflyma se může objevit točení hlavy a poruchy vidění.

Yuflyma obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Yuflyma používá

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

Doporučené dávky přípravku Yuflyma u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Yuflyma, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny	Při revmatoidní artritidě podávání methotrexátu pokračuje i při užívání přípravku Yuflyma. Pokud lékař usoudí, že podávání methotrexátu není na místě, přípravek Yuflyma lze podávat samostatně. Pokud máte revmatoidní artritidu a nedostáváte k přípravku Yuflyma methotrexát, lékař může předepsat přípravek Yuflyma 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ložisková psoriáza		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Pokud máte nedostatečnou odpověď, lékař může dávky zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (dvě 80mg injekce v jeden den nebo jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), následovaná dávkou 80 mg (jedna 80 mg injekce) o dva týdny později. O další dva týdny později pokračujte dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, podle pokynů lékaře.	Postižená místa se doporučuje denně mýt antiseptickým přípravkem.
Dospívající ve věku 12–17 let s hmotností nejméně 30 kg	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Pokud máte nedostatečnou odpověď na léčbu přípravkem Yuflyma 40 mg jednou za dva týdny, lékař může dávky zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Postižená místa se doporučuje denně mýt antiseptickým přípravkem.

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s tělesnou hmotností nejméně 40 kg	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce), následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Pokud je zapotřebí rychlejší odpověď, lékař může předepsat první dávku 160 mg (dvě 80mg injekce v jeden den nebo jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), následovanou dávkou 80 mg (jedna 80 mg injekce) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 40 mg následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Jestliže je vyžadována rychlejší odpověď, lékař může předepsat první dávku 80 mg (jedna 80 mg injekce) následovanou o dva týdny později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.	Lékař může zvýšit frekvenci dávkování na 20 mg jednou týdně.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (dvě 80mg injekce v jeden den nebo jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů), následovaná dávkou 80 mg (jedna 80 mg injekce) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (jedna injekce 80 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat přípravek Yuflyma v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (dvě injekce 80 mg v jednom dni nebo jedna injekce 80 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (jedna injekce 80 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat přípravek Yuflyma v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, přičemž se začíná týden po první dávce.	Kortikosteroidy nebo jiné léky ovlivňující imunitní systém lze užívat i při používání přípravku Yuflyma. Přípravek Yuflyma lze také podávat samostatně.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 40 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Yuflyma je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg	40 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 80 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Yuflyma je doporučen k použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Yuflyma se podává injekčně pod kůži.

Podrobné pokyny k injikování přípravku Yuflyma jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Yuflyma, než jste měl(a)

Pokud jste nechtěně aplikoval(a) přípravek Yuflyma častěji, než bylo předepsáno, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yuflyma

Pokud si zapomenete podat injekci přípravku Yuflyma, aplikujte ihned, jak si vzpomenete. Poté použijte další dávku podle plánu, jako kdybyste dávku nevynechal(a).

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Yuflyma

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Yuflyma přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Yuflyma používat, příznaky onemocnění se mohou 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 mírná nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Yuflyma.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou, nohou
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání se při tělesné činnosti nebo při poloze vleže nebo otoky nohou

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky infekce, jako jsou 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 otevřená rána, která se nehojí
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost

Příznaky popsané výše mohou být známkami dále uvedeného přehledu nežádoucích účinků, zjištěných při používání přípravku Yuflyma:

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 nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha
- pocit na zvracení a zvracení
- vyrážka
- bolest kostí a svalů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky)
- střevní infekce (včetně zánětu žaludku a střev)
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu)
- ušní infekce
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu)
- infekce pohlavních orgánů

- zánět 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 jsou brnění, svědění nebo znecitlivění
- migréna
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin)
- poruchy zraku
- oční záněty
- záněty očního víčka a otoky oka
- vertigo (závrať nebo točení hlavy)
- pocity rychlého bušení srdce
- vysoký krevní tlak
- návaly horka
- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy)
- kašel
- astma
- dýchavičnost
- krvácení ze zažívacího ústrojí
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy)
- refluxní choroba jícnu
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech)
- svědění
- svědivá vyrážka
- tvorba modřin
- záněty kůže (jako je ekzém)
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky)
- svalové křeče
- krev v moči
- onemocnění ledvin
- bolest na hrudi
- edém (otok)
- 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)
- infekce postihující nervový systém (včetně virového zánětu mozkových blan)
- záněty oka
- bakteriální infekce
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva)
- rakovina
- rakovina postihující mízní systém
- melanom (nádor z pigmentových buněk)

- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůže a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- vaskulitida (zánět krevních cév)
- třes
- neuropatie (poškození nervů)
- cévní mozková příhoda
- ztráta sluchu, ušní šelest
- pocit nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků
- srdeční příhoda (infarkt)
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu)
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny)
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice)
- zánět slinivky břišní, způsobující silnou bolest břicha a zad
- potíže s polykáním
- edém obličeje (otok obličeje)
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny
- ztučnění jater
- 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 1000 osob)

- leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň)
- závažné alergické reakce doprovázené šokem
- roztroušená skleróza
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu a Guillainův-Barrého syndrom, který 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, bolest hlavy a vyrážku)
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka)
- syndrom podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný otok kůže)
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný)
- karcinom z Merkelových buněk (typ rakoviny kůže)
- Kaposiho sarkom, vzácný typ nádoru, který se objevuje při infekci lidským herpes virem 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji projevuje jako fialová místa 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 přípravku Yuflyma 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 hladiny tuků v krvi
- zvýšené jaterní enzymy

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- zvýšení kyseliny močové v krvi
- neobvyklé hladiny sodíku v krvi
- nízké hladiny vápníku v krvi
- nízké hladiny fosforu v krvi
- vysoké hladiny krevního cukru
- vysoké hladiny laktátdehydrogenázy 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 1000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu [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 Yuflyma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/kraji krabičky za slovem EXP.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněné pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiné možnosti uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat předplněná pera s přípravkem Yuflyma při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 31 dní. Chraňte před světlem. Jakmile je pero vyjmuté z chladničky a ponecháno při pokojové teplotě, je nutno jej použít do 31 dní nebo je zlikvidovat, a to i když je vráceno zpět do chladničky.

Poznamenejte si datum prvního vyjmutí pera z chladničky a datum, kdy je třeba je 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 Yuflyma obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Pomocnými látkami jsou kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, glycin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Yuflyma předplněné pero vypadá a co obsahuje toto balení

Yuflyma 80 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako sterilní roztok 80 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,8 ml roztoku.

Předplněné pero Yuflyma je jednorázový injekční systém s jehlou a automatizovanou funkcí. Na každé straně pera je okénko, kterým lze kontrolovat roztok přípravku Yuflyma uvnitř.

Předplněné pero Yuflyma je dostupné v baleních obsahujících:

1 předplněné pero pro pacienty se 2 tampóny napuštěnými alkoholem (1 náhradní)

3 předplněná pera pro pacienty se 4 tampóny napuštěnými alkoholem (1 náhradní)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Yuflyma je k dispozici jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13,
89231 Neu-Ulm,
Německo

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francie

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Německo

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španělsko

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.

Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tāl.: +36 1 231 0493

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

PortugalPharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

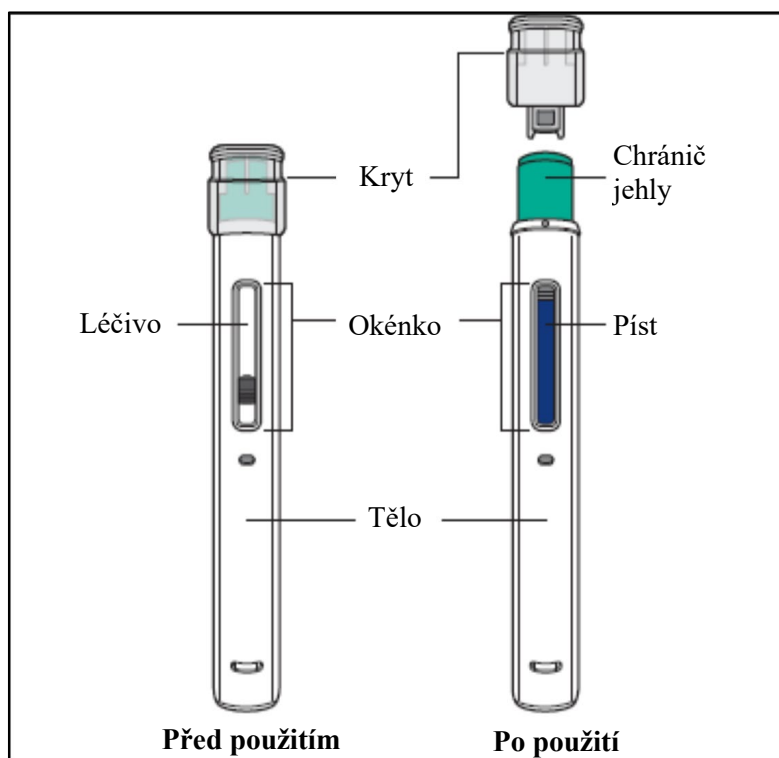
Tato příbalová informace byla naposledy revidována**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

- V následujících pokynech je vysvětleno, jak si máte podat podkožní injekci přípravku Yuflyma za použití předplněného pera. Nejprve si pokyny pečlivě pročtěte, a pak podle nich krok za krokem postupujte.
- Váš lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vás poučí, jak si sám (sama) podat injekci.
- **Nepokoušejte se aplikovat si injekci**, dokud si nejste jist(a), že jste pochopil(a) jak injekci připravit a podat.
- Po řádném procvičení si můžete injekci podat sám (sama) nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.
- Každé předplněné pero použijte jen na jednu injekci.

Yuflyma předplněné pero



Obrázek A

Předplněné pero nepoužívejte, pokud:

- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadlo na tvrdý povrch.

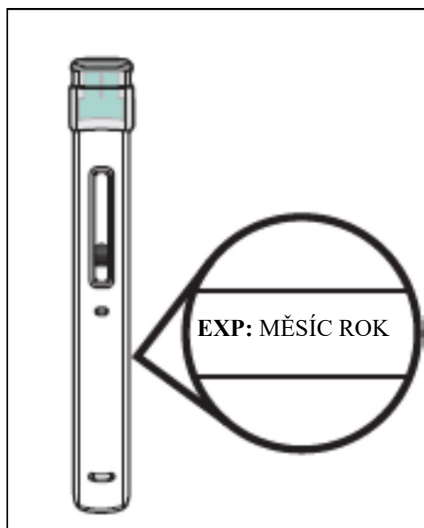
Nesnímejte kryt pera, dokud nejste připraveni k aplikaci. Přípravek Yuflyma uchovávejte mimo dosah dětí.

1. Připravte si materiál na podání injekce

- a. Připravte si čistý a rovný povrch, jako je stůl nebo pracovní deska, s dobrým osvětlením.
- b. Vyjměte 1 předplněné pero z krabičky uložené v chladničce.
- c. Připravte si tento materiál:
 - předplněné pero,
 - 1 tampón napuštěný alkoholem.

Materiál, který není v krabičce:

- vatový tampon nebo gáza,
- polštářková náplast,
- odpadní nádoba na ostré předměty.



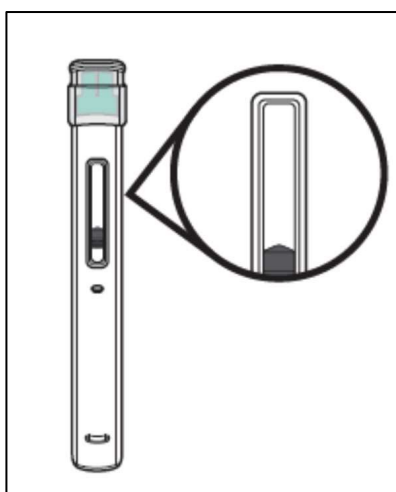
Obrázek B

2. Zkontrolujte předplněné pero

- a. Ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Yuflyma) a dávku.
- b. Zkontrolujte pero, zda není prasklé nebo poškozené.
- c. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku pera.

Předplněné pero nepoužívejte, pokud:

- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadlo na tvrdý povrch.



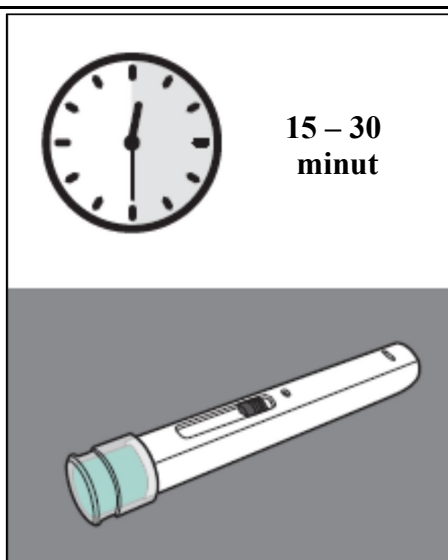
Obrázek C

3. Zkontrolujte léčivý přípravek.

- a. Zkontrolujte okénkem kapalinu, zda je čirá, bezbarvá až světle hnědá a bez částic.

Předplněné pero nepoužívejte, jestliže je roztok

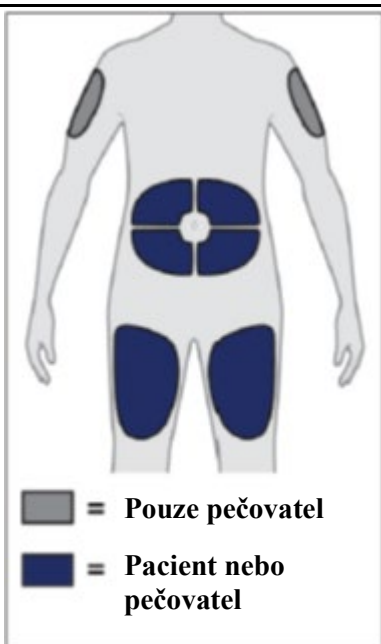
- zabarvený (žlutý nebo tmavě hnědý), zakalený nebo obsahuje částice.
- V kapalině mohou být vidět vzduchové bubliny. To je normální.



Obrázek D

4. Vyčkejte 15-30 minut

- a. Předplněné pero ponechte při pokojové teplotě 15 až 30 minut, aby se mohlo ohřát.
- **Předplněné pero nezahřívajte** pomocí zdrojů tepla jako horká voda nebo mikrovlnná trouba.



Obrázek E

5. Vyberte si místo k podání injekce

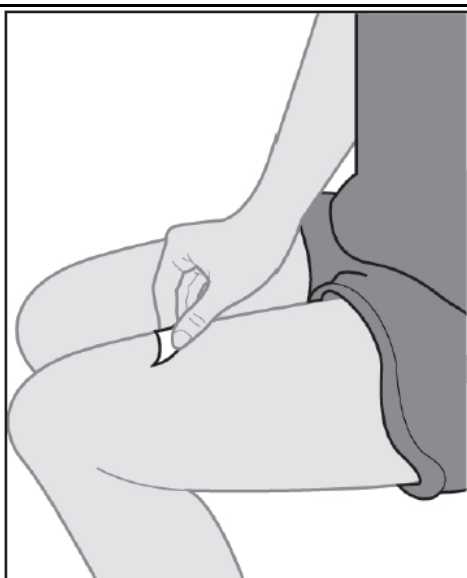
- a. Injekci můžete aplikovat do:
 - přední strany stehen,
 - břicha (s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku),
 - vnější části paže pod ramenem (pouze pečovatel).
- **Neaplikujte injekce** do oblasti 5 cm kolem pupku ani do místa, které je červené, zatvrdlé, bolestivé na dotek, poraněné, zjizvené nebo pohmožděné.
- Při lupénce injekce neaplikujte do vystouplých, ztlustělých, zarudlých nebo šupinatých míst na pokožce.
- **Injekce neaplikujte přes oblečení.**
- b. Při každé další injekci použijte jiné místo aplikace (střídejte je). Nové místo musí být nejméně 3 cm od místa předchozího.



Obrázek F

6. Umyjte si ruce

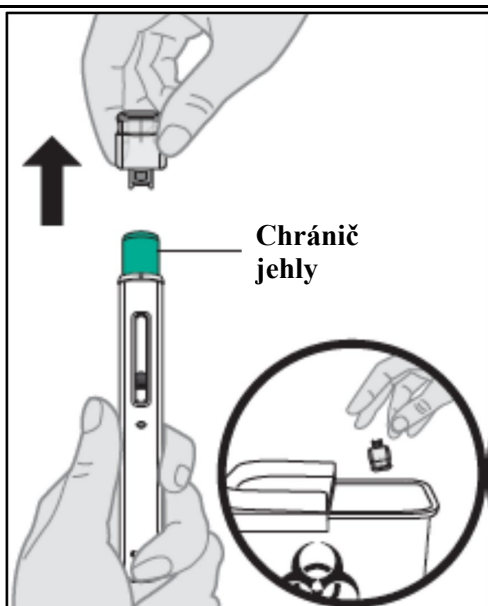
- a. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a důkladně je osušte.



Obrázek G

7. Očistěte místo aplikace

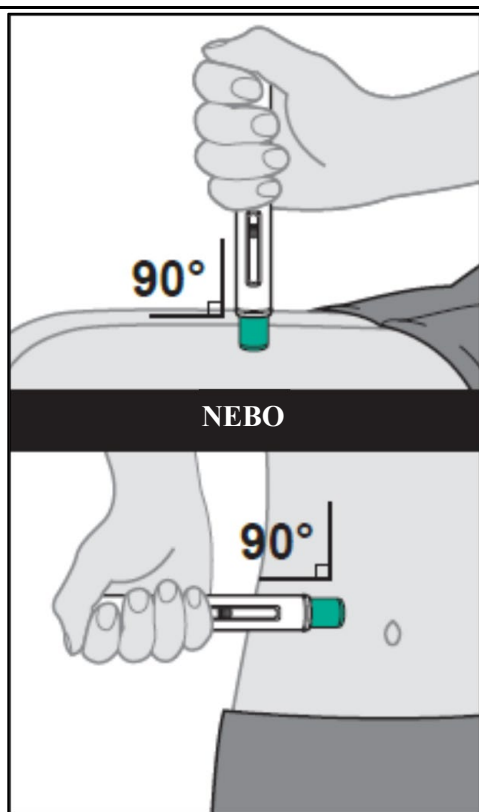
- a. Očistěte místo vpichu kruhovými pohyby tampónu napuštěného alkoholem.
 - b. Před podáním injekce nechte pokožku uschnout.
- **Před aplikací na místo nefoukejte a nedotýkejte se jej.**



Obrázek H

8. Sejměte kryt pera

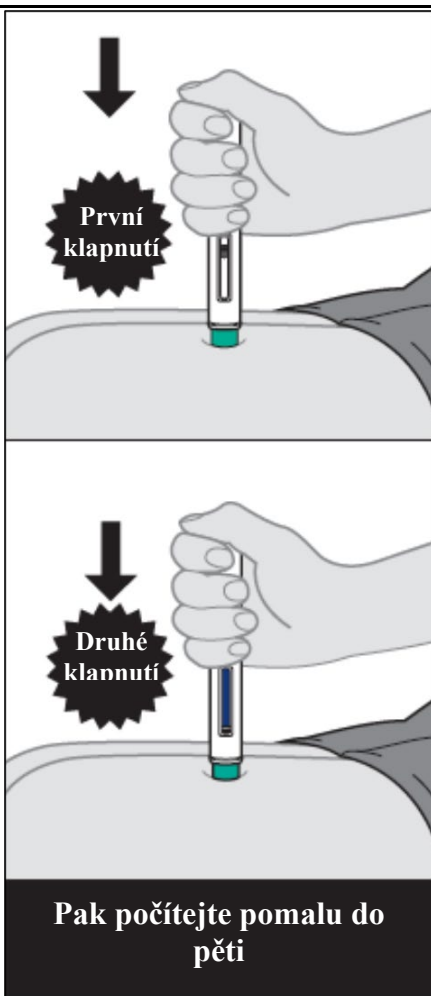
- a. Jednou rukou podržte předplněné pero za tělo, krytem pera nahoru. Druhou rukou opatrně stáhněte kryt pera.
- **Nesnímejte kryt pera**, dokud nejste připraveni k aplikaci.
 - **Nedotýkejte se chrániče** či jehly. Mohl(a) byste se píchnout.
 - **Kryt už zpět nenasazujte.** Ihned jej vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty.
 - Je normální, že se na konci jehly objeví kapka tekutiny.



Obrázek I

9. Umístěte pero na místo aplikace.

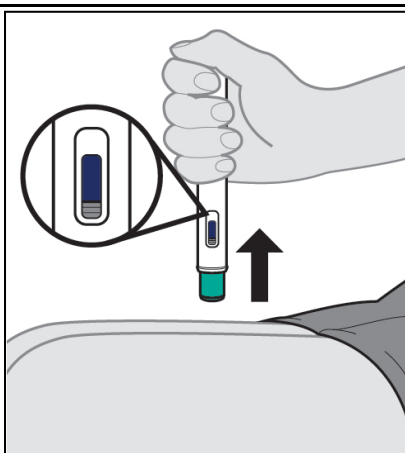
- Podržte pero tak, abyste viděli okénko.
- Předplněné pero umístěte na místo aplikace, pod úhlem 90° (kolmo na tělo). Pokožku nenapínejte ani nevytvářejte kožní řasu.



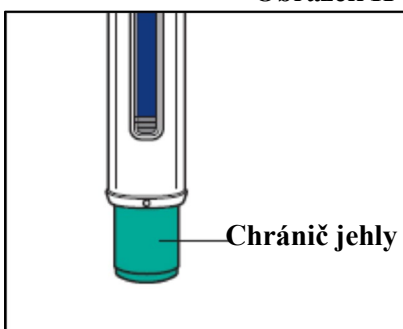
Obrázek J

10. Podejte injekci

- Předplněné pero **pevně přitlačte** na kůži. Po spuštění injekce uslyšíte první hlasité „cvaknutí“ a modrý píst začne vyplňovat okénko.
 - Držte dále pero pevně na kůži a čekejte, až se ozve druhé hlasité „cvaknutí“.
 - Jakmile druhé „cvaknutí“ uslyšíte, stále držte pero pevně na pokožce a počítejte pomalu do pěti, abyste podali celou dávku.
- Po zahájení injekce **neměňte polohu pera**.



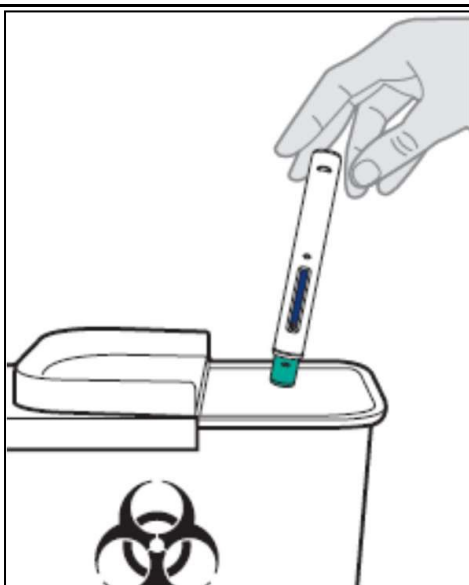
Obrázek K



Obrázek L

11. Zvedněte pero z místa aplikace a místo ošetřete.

- a. Pohledem na pero zkontrolujte, že modrý píst s šedivým koncem zcela zaplnil okénko.
- b. Zvedněte pero z pokožky.
 - Po zvednutí předplněného pera z místa aplikace injekce se jehla automaticky zakryje. **Nenasazujte už na pero kryt.**
 - Pokud okénko není celé modré nebo pero stále aplikuje přípravek, podaná dávka nebyla úplná. Okamžitě kontaktujte ošetřujícího lékaře.
- c. Ošetřete místo vpichu jemným stisknutím (ne třením), aplikujte na něj vatový tampon nebo gázu a v případě potřeby také náplast. Může dojít k menšímu krvácení.
 - Pero **nepoužívejte znovu.**
 - Místo vpichu **nemasírujte.**



Obrázek M

12. Předplněné pero zlikvidujte

- a. Použité předplněné pero vyhod'te do odpadní nádoby na ostré předměty podle pokynů lékaře, sestry nebo lékárníka.
- b. Tampón s alkoholem a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.
 - Předplněné pero a odpadní nádobu na ostrý předmět vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Yuflyma 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám rovněž vydá **karta pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Yuflyma u Vašeho dítěte a během léčby tímto lékem. Mějte tuto kartu pacienta vždy při sobě nebo u Vašeho dítěte.
- 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 dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to 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 Yuflyma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Yuflyma používat
3. Jak se přípravek Yuflyma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yuflyma uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Yuflyma a k čemu se používá

Přípravek Yuflyma obsahuje léčivou látku adalimumab.

Přípravek Yuflyma je určen k léčbě následně uvedených zánětlivých onemocnění:

- Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- Entezopatická artritida
- ložisková psoriáza u dětí
- Crohnova choroba u dětí
- uveitida u dětí

Léčivou látkou v přípravku Yuflyma je adalimumab, lidská monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na konkrétní strukturu (cíl) v těle.

Cílem pro adalimumab je konkrétní bílkovina, tzv. tumor nekrotizující faktor (TNF α), která se podílí na imunitní obraně těla a jejíž množství stoupá při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Yuflyma se váže na TNF α a tak tlumí zánět u těchto onemocnění.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, které se obvykle poprvé objevuje v dětství.

Yuflyma se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně

neúčinkují, bude mu k léčbě juvenilní idiopatické artritidy podán přípravek Yuflyma. Váš lékař rozhodne, zda bude přípravek Yuflyma používán s methotrexátem nebo samotný.

Lékař rozhodne, zda bude přípravek Yuflyma používán s methotrexátem nebo samotný.

Entezopatická artritida

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů a míst, kde se šlachy napojují na kosti.

Přípravek Yuflyma se používá k léčbě entezopatické artritidy u pacientů od 6 let. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě entezopatické artritidy podán přípravek Yuflyma.

Ložisková psoriáza u dětí

Ložisková psoriáza je kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich 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.

Yuflyma se používá k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých lokální léčba a fototerapie neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Crohnova choroba u dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu. Yuflyma se používá k léčbě středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících 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 Yuflyma.

Uveitida u dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Yuflyma 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 nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Yuflyma tento zánět tlumí.

Zpočátku může Vaše dítě dostat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu ke snížení známek a příznaků jeho onemocnění podán přípravek Yuflyma.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Yuflyma používat

Nepoužívejte přípravek Yuflyma:

- Jestliže je Vaše dítě alergické na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže má Vaše dítě závažnou infekci včetně aktivní 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) 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 Yuflyma se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže se u Vašeho dítěte vyskytnou alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte další injekci přípravku Yuflyma a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže má Vaše dítě nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postihující jednu část těla (například bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Yuflyma na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Yuflyma může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud má Vaše dítě poškozenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují:
 - tuberkulózu,
 - infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi,
 - závažné infekce v krvi (sepsy).

Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Yuflyma.

- Informujte svého lékaře, pokud Vaše dítě pobývá v oblastech, ve kterých jsou velmi časté plísňové infekce (například histoplasmóza, kokcidioidomykóza nebo blastomykóza), nebo pokud do takových oblastí cestuje.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.
- Jak Vaše dítě, tak i jeho lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Yuflyma. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky infekce, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Tuberkulóza

- U pacientů léčených přípravkem Yuflyma byly hlášeny případy tuberkulózy; před zahájením léčby přípravkem Yuflyma vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění nevyskytly. To znamená, že podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto testů a jejich výsledky mají být zaznamenány do **karty pacienta**.
 - Je velmi důležité informovat lékaře, pokud jste prodělal (a) tuberkulózu nebo jste byla(a) v těsném kontaktu s někým, kdo ji měl. Jestliže máte aktivní tuberkulózu, přípravek Yuflyma nepoužívejte.
 - K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i přes preventivní léčbu.
 - Pokud se objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned lékaři.

Hepatitida 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, řekněte to svému lékaři.
 - Lékař by měl provést test na infekci HBV. Přípravek Yuflyma může způsobovat reaktivaci (obnovení) hepatitidy B u lidí, kteří jsou přenašeči tohoto viru.
 - V některých ojedinělých případech, zvláště pokud Vaše dítě bere jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.

Operace nebo stomatologický zákrok

- Pokud má být Vašemu dítěti provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte, prosím, lékaře, že je léčeno přípravkem Yuflyma. Lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Yuflyma.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže má Vaše dítě demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje ochrannou vrstvu nervů, jako je roztroušená skleróza), lékař určí, zda může být léčeno přípravkem Yuflyma. Pokud se objeví příznaky jako změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Během léčby přípravkem Yuflyma nesmíte dostat některé očkovací látky, které by mohly vyvolat vznik infekce.
 - Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než bude Vaše dítě očkováno.
 - Doporučuje se, aby děti absolvovaly, pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Yuflyma.
 - Pokud Vaše dcera přípravek Yuflyma dostávala během těhotenství, může být její dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co dostala poslední dávku přípravku Yuflyma v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři své dcery a jiným zdravotnickým pracovníkům, že jí byl přípravek Yuflyma v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné její dítě očkovat.

Selhání srdce

- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytuje mírné srdeční selhávání a je léčeno přípravkem Yuflyma, musí být lékařem pečlivě sledován stav jeho srdce. Je důležité, abyste sdělil(a) lékaři, že se u Vašeho dítěte vyskytly nebo se v současné době vyskytují 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 lékaře. Lékař rozhodne, zda má Vaše dítě používat přípravek Yuflyma.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají dítěti zastavit krvácení. Váš lékař se může rozhodnout ukončit léčbu. Jestliže má Vaše dítě horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácí, případně je velmi bledé, ihned se spojte s lékařem.

Rakovina

- U dětských i dospělých pacientů léčených přípravkem Yuflyma nebo jinými blokátory TNF byly popsány velmi 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 leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň).
 - Jestliže Vaše dítě používá přípravek Yuflyma, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících přípravek Yuflyma pozorován neobvyklý a těžký typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem.
 - Oznamte lékaři, pokud Vaše dítě užívá azathioprin nebo 6-merkaptopurin současně s přípravkem Yuflyma.
 - U pacientů léčených přípravkem Yuflyma byly pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu.
 - Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající kožní léze změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže Vaše dítě má CHOPN nebo hodně kouří, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vaše dítě léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Yuflyma k příznakům podobným jako u tzv. lupus erythematoses. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Další léčivé přípravky a Yuflyma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Přípravek Yuflyma nesmí Vaše dítě z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují následující léčivé látky:

- anakinra
- abatacept.

Přípravek Yuflyma lze používat společně s:

- methotrexátem,
- některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata),
- steroidy nebo léky proti bolesti, včetně nesteroidních antirevmatik (NSAID).

Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Vaše dcera má zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím používání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Yuflyma.
- Pokud je Vaše dcera těhotná, domnívá se, že může být těhotná, nebo plánuje otěhotnět, požádejte jejího lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Yuflyma se používá 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 přípravek Yuflyma, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek Yuflyma neužívaly.
- Přípravek Yuflyma lze používat během kojení.
- Jestliže Vaše dcera dostávala přípravek Yuflyma během těhotenství, může být její dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním dítěte své dcery, že dcera během těhotenství používala přípravek Yuflyma. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Yuflyma může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Yuflyma se může u Vašeho dítěte objevit pocit točení hlavy a poruchy vidění.

Yuflyma obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,2 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Yuflyma používá

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

Doporučené dávky přípravku Yuflyma u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Yuflyma, pokud Vaše dítě potřebuje jinou dávku.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Ložisková psoriáza u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	První dávka 40 mg následovaná o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg	První dávka 40 mg následovaná o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Neuplatňuje se

Crohnova choroba u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 80 mg, následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, lékař Vašeho dítěte může předepsat první dávku 160 mg následovanou 80 mg o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš dětský lékař může dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 40 mg následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, lékař Vašeho dítěte může předepsat první dávku 80 mg následovanou 40 mg o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.	Váš dětský lékař může četnost dávkování zvýšit na 20 mg jednou týdně.

Uveitida u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 40 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Yuflyma je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 80 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Yuflyma je doporučen k použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Yuflyma se podává injekčně pod kůži.

Podrobné pokyny k injikování přípravku Yuflyma jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Yuflyma, než jste měl(a)

Pokud jste nechtěně aplikoval(a) přípravek Yuflyma častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a oznamte jim, že Vaše dítě dostalo větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yuflyma

Pokud svému dítěti zapomenete podat injekci přípravku Yuflyma, 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 Yuflyma

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Yuflyma přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Yuflyma dítěti podávat, příznaky onemocnění se mu mohou 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 mírná nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Yuflyma.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou, nohou

- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání se při tělesné činnosti nebo při poloze vleže nebo otoky nohou

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky infekce, jako jsou 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 otevřená rána, která se nehojí
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost

Příznaky popsané výše mohou být známkami dále uvedeného přehledu nežádoucích účinků, zjištěných při používání přípravku Yuflyma:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekce (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění)
- infekce dýchacích cest (včetně nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha
- pocit na zvracení a zvracení
- vyrážka
- bolest kostí a svalů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky)
- střevní infekce (včetně zánětu žaludku a střev)
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu)
- ušní infekce
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu)
- infekce pohlavních orgánů
- zánět 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 jsou brnění, svědění nebo znecitlivění
- migréna
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin)
- poruchy zraku
- oční záněty
- záněty očního víčka a otoky oka
- vertigo (závrať nebo točení hlavy)
- pocity rychlého bušení srdce
- vysoký krevní tlak
- návaly horka

- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy)
- kašel
- astma
- dýchavičnost
- krvácení ze zažívacího ústrojí
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy)
- refluxní choroba jícnu
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech)
- svědění
- svědivá vyrážka
- tvorba modřin
- záněty kůže (jako je ekzém)
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky)
- svalové křeče
- krev v moči
- onemocnění ledvin
- bolest na hrudi
- edém (otok)
- 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)
- infekce postihující nervový systém (včetně virového zánětu mozkových blan)
- záněty oka
- bakteriální infekce
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva)
- rakovina
- rakovina postihující mízní systém
- melanom (nádor z pigmentových buněk)
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- vaskulitida (zánět krevních cév)
- třes
- neuropatie (poškození nervů)
- mozková mrtvice
- ztráta sluchu, ušní šelest
- pocit 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 silnou bolest břicha a zad
- potíže s polykáním
- edém obličeje (otok obličeje)
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny
- ztučnění jater
- 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 1000 osob)

- leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň)
- závažné alergické reakce doprovázené šokem
- roztroušená skleróza
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu a Guillainův-Barrého syndrom, který 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, bolest hlavy a vyrážku)
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka)
- syndrom podobný lupusu
- angioedém (lokalizovaný otok kůže)
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný)
- karcinom z Merkelových buněk (typ rakoviny kůže)
- Kaposiho sarkom, vzácný typ nádoru, který se objevuje při infekci lidským herpes virem 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji projevuje jako fialová místa na kůži.
- selhání jater
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí)
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek tělesné hmotnosti malý)

Některé nežádoucí účinky pozorované u přípravku Yuflyma 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 hladiny tuků v krvi
- zvýšené hladiny jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi
- neobvyklé hladiny sodíku v krvi
- nízké hladiny vápníku v krvi

- nízké hladiny fosforu v krvi
- vysoké hladiny krevního cukru
- vysoké hladiny laktátdehydrogenázy 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 1000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to 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 na adresu [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 Yuflyma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/kraji krabičky za slovem EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiné možnosti uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat předplněnou injekční stříkačku a přípravek Yuflyma při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 31 dní. Chraňte před světlem. Jakmile je stříkačka vyjmuta z chladničky a ponechána při pokojové teplotě, **je nutno ji použít do 31 dní nebo zlikvidovat**, a to i když je vrácena zpět do chladničky.

Poznamenejte si datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z chladničky, 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 Yuflyma obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Pomocnými látkami jsou kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, glycin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Yuflyma předplněná injekční stříkačka vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Yuflyma 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako sterilní roztok 20 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,2 ml roztoku.

Yuflyma předplněná injekční stříkačka je skleněná injekční stříkačka, která obsahuje roztok adalimumabu.

Přípravek Yuflyma v předplněné injekční stříkačce je k dispozici v balení, které obsahuje 1 předplněné injekční stříkačky a 2 tampóny napuštěné alkoholem (jeden je náhradní).

Přípravek Yuflyma v předplněné injekční stříkačce je k dispozici v balení, které obsahuje 2 předplněné injekční stříkačky a 2 tampóny napuštěné alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irsko

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Německo

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francie

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Německo

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španělsko

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

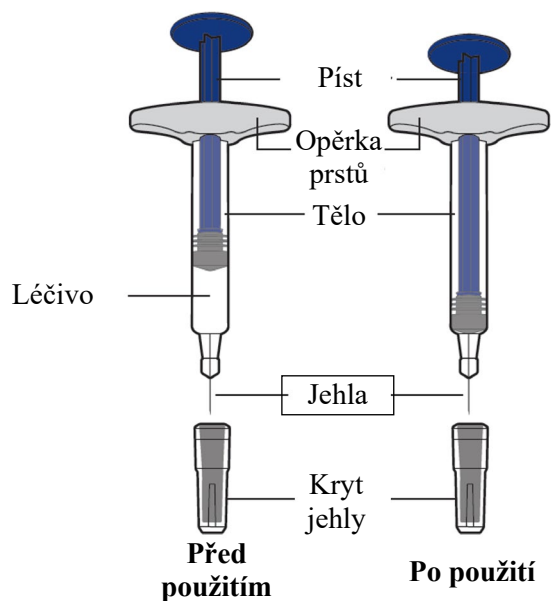
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

- V následujících pokynech je vysvětleno, jak máte svému dítěti podat podkožní injekci přípravku Yuflyma za použití předplněné injekční stříkačky. Nejprve si pokyny pečlivě pročtěte, a pak podle nich krok za krokem postupujte.
- Váš lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vás poučí, jak podat injekci.
- **Nepokoušejte** se sám (sama) podat injekci svému dítěti, dokud si nebudete jistý(á), že jste pochopil(a), jak ji připravovat a podat.
- Po řádném procvičení si může Vaše dítě injekci podat samo nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.
- Každou předplněnou injekční stříkačku použijte jen na jednu injekci.

Yuflyma předplněná injekční stříkačka



Obrázek A

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud:

- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadla na tvrdý povrch.

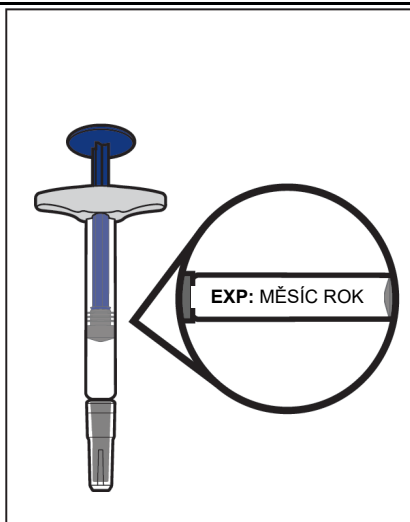
Kryt jehly odstraňte až bezprostředně před podáním injekce. Uchovávejte přípravek Yuflyma mimo dohled a dosah dětí.

1. Připravte si materiál na podání injekce

- a. Připravte si čistý a rovný povrch, jako je stůl nebo pracovní deska, s dobrým osvětlením.
- b. Vyjměte 1 předplněnou injekční stříkačku z krabičky uložené v chladničce.
 - Při vyjímání z krabičky držte stříkačku za tělo. Nedotýkejte se pístu a uzávěru.
- c. Připravte si tento materiál:
 - předplněná injekční stříkačka,
 - tampón napuštěný alkoholem.

Materiál, který není v krabičce:

- vatový tampon nebo gáza,
- polštářková náplast,
- odpadní nádoba na ostré předměty.



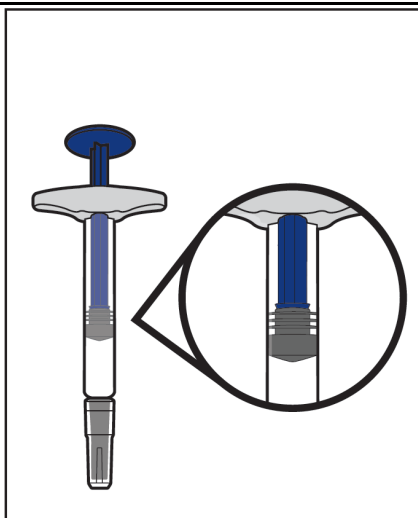
Obrázek B

2. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku

- a. Ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek (Yuflyma) a dávku.
- b. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku, zda není prasklá nebo poškozená.
- c. Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněné injekční stříkačky.

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud:

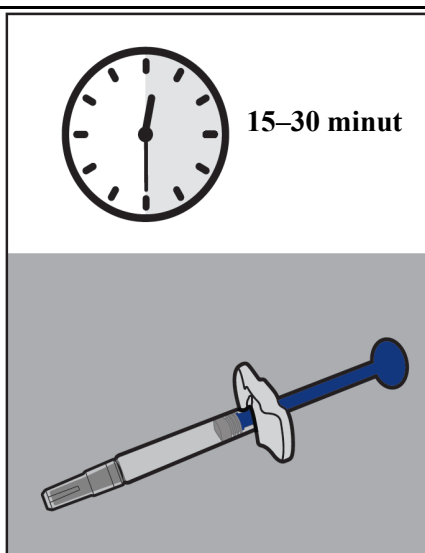
- jeví známky prasklin nebo poškození,
- uplynula doba použitelnosti.
- upadlo na tvrdý povrch.



Obrázek C

3. Zkontrolujte léčivý přípravek

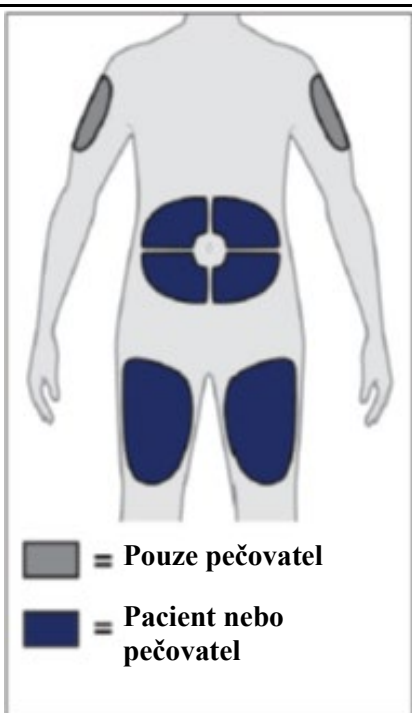
- a. Zkontrolujte kapalinu, zda je čirá, bezbarvá až světle hnědá a bez částic.
- **Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte,** pokud je kapalina zabarvená (žlutá nebo tmavě hnědá), zakalená nebo obsahuje částice.
 - V kapalině mohou být vidět vzduchové bubliny. To je normální.



Obrázek D

4. Vyčkejte 15-30 minut

- a. Předplněnou inječní stříkačku ponechte při pokojové teplotě 15 až 30 minut, aby se mohla ohřát.
- **Předplněnou inječní stříkačku nezahřívejte** pomocí zdrojů tepla jako horká voda nebo mikrovlnná trouba.



Obrázek E

5. Vyberte si místo k podání injekce

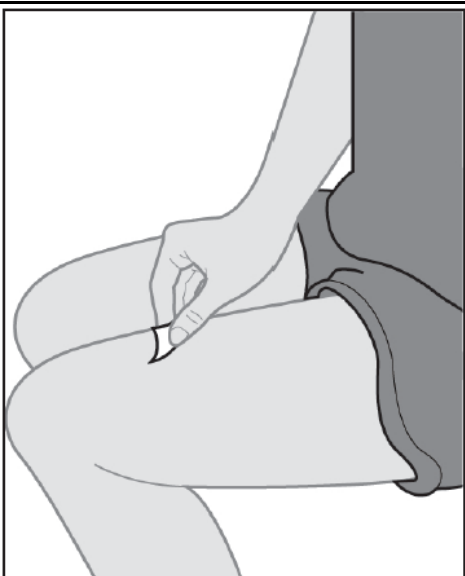
- a. Injekci můžete aplikovat do:
 - přední strany stehna,
 - břicho vašeho dítěte (s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku),
 - vnější části paže pod ramenem (pouze pečovatel).
- **Neaplikujte injekce** do oblasti 5 cm kolem pupku ani do místa, které je červené, zatvrdlé, bolestivé na dotek, poraněné, zjizvené nebo pohmožděné.
- **Pokud má vaše dítě psoriázu, injekce neaplikujte** do vystouplých, ztlustělých, zarudlých nebo šupinatých míst na pokožce.
- **Injekce neaplikujte** přes oblečení.
- b. Při každé další injekci použijte jiné místo aplikace (střídejte je). Nové místo musí být nejméně 3 cm od místa předchozího.



Obrázek F

6. Umyjte si ruce

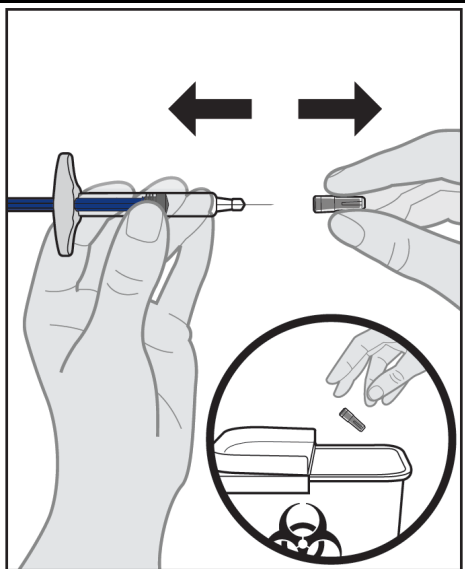
- a. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a důkladně je osušte.



Obrázek G

7. Očistěte místo aplikace

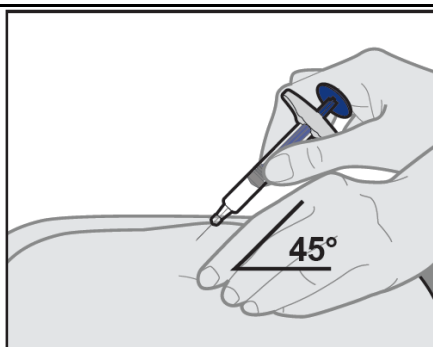
- a. Očistěte místo vpichu kruhovými pohyby tampónu napuštěného alkoholem.
 - b. Před podáním injekce nechte pokožku uschnout.
- **Před aplikací na místo nefoukejte a nedotýkejte se jej.**



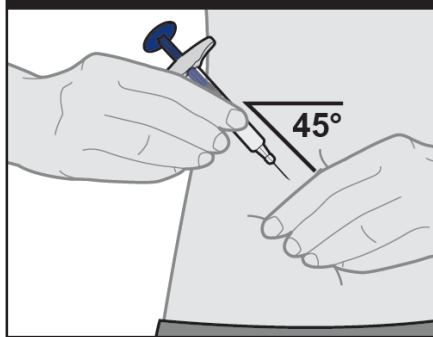
Obrázek H

8. Sejměte kryt jehly

- a. Jednou rukou podržte tělo předplněné injekční stříkačky. Druhou rukou opatrně stáhněte kryt jehly.
- **Nikdy** nevytahujte píst zpět.
 - **Nesnímejte kryt**, dokud nejste připraven(a) k aplikaci injekce.
 - **Jehly se nedotýkejte.** Mohl(a) byste se poranit.
 - **Kryt už zpět na jehlu nenasazujte.** Ihned jej vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty.
 - Je normální, že se na konci jehly objeví kapka tekutiny.



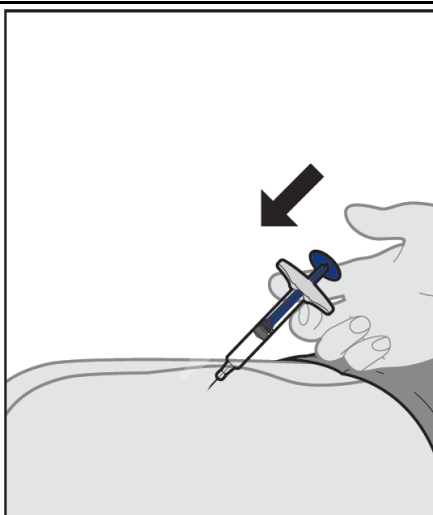
NEBO



Obrázek I

9. Zaveďte předplněnou injekční stříkačku do místa aplikace

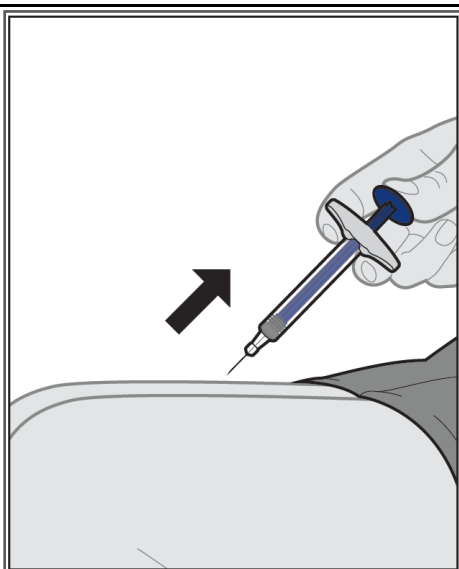
- a. Jednou rukou na místě vpichu jemně vytvořte kožní řasu.
- b. Držte předplněnou injekční stříkačku za tělo a rychlým bodnutím (jako šipkou) zaveďte jehlu pod úhlem 45 stupňů zcela do řasy.



Obrázek J

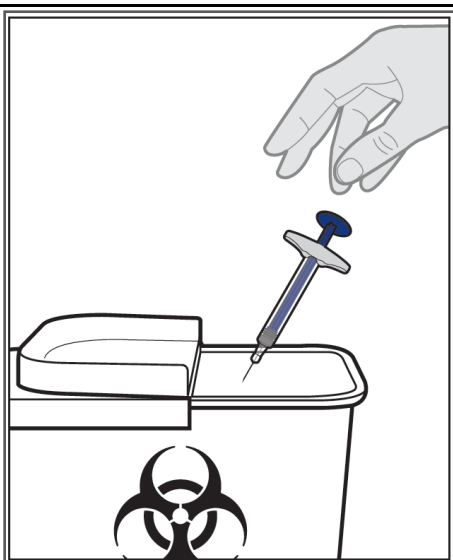
10. Podejte injekci

- a. Po zavedení jehly kožní řasu pusťte.
 - b. Pomalu zatlačte píst úplně dolů, dokud se nevstříkne veškerá tekutina a stříkačka není prázdná.
- Po zahájení injekce **neměňte polohu předplněné injekční stříkačky.**



Obrázek K

- 11. Vytáhněte předplněnou injekční stříkačku z místa aplikace a místo ošetřete.**
- Po vyprázdnění předplněné injekční stříkačky ji vytáhněte z kůže pod stejným úhlem, pod nímž jste ji zavedl(a).
 - Ošetřete místo vpichu jemným stisknutím (ne třením), přiložte na něj vatový tampon nebo gázu a v případě potřeby také náplast. Může dojít k menšímu krvácení.
- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte opakovaně**.
 - Jehly se nedotýkejte** a nenasazujte na ni kryt.
 - Místo vpichu nemasírujte.**



Obrázek L

- 12. Předplněnou injekční stříkačku zlikvidujte**
- Kryt už zpět na jehlu nenasazujte.**
- Použitou předplněnou injekční stříkačku vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty podle pokynů lékaře, sestry nebo lékárníka.
 - Tampón s alkoholem a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.
- Předplněnou injekční stříkačku a odpadní nádobu na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.