

**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 PŘÍPRAVKU

Imraldi 40 mg/0,8 ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

### Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem.

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Juvenilní idiopatická artritida

##### *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida*

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

##### *Entezopatická artritida*

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

#### Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

### Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

### Hidradenitis suppurativa (HS) u dospívajících

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

### Uveitida u pediatrických pacientů

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

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

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

### Dávkování

#### *Pediatrická populace*

#### Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

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

**Tabulka 1 Dávka přípravku Imraldi u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou**

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

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

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

#### Entezopatická artritida

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

**Tabulka 2 Dávka přípravku Imraldi u pacientů s entezopatickou artritidou**

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

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

#### Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 3 Dávka přípravku Imraldi u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou**

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

Pokračování terapie déle než 16 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacienta, který během této doby na léčbu neodpovídá.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Imraldi u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 4). Přípravek Imraldi se podává subkutánní injekcí. Přípravek Imraldi je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

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

<b>Hmotnost pacienta</b>	<b>Indukční dávka</b>	<b>Udržovací dávka od týdne 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2</li></ul> <p>V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2</li></ul>	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2</li></ul> <p>V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2</li></ul>	40 mg jednou za dva týdny

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení 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.

#### Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

**Tabulka 5. Dávka přípravku Imraldi u pediatrických pacientů s uveitidou**

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

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

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

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

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

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

#### Způsob podání

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

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

#### Infekce

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

Léčba přípravkem Imraldi nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. U pacientů, kteří přišli

do styku s tuberkulózou a pacientů, kteří cestovali do oblastí s vysokým rizikem výskytu tuberkulózy nebo endemických mykóz, jako například histoplasmóza, kokcidiomykóza, nebo blastomykóza, by měl být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Imraldi ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

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

### *Závažné infekce*

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

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

### *Tuberkulóza*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Jiné oportunní infekce*

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

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

#### Reaktivace hepatitidy B

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

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

#### Neurologické příhody

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

#### Alergické reakce

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



## Imunosuprese

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

## Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. V postmarketingovém období byly u pacientů léčených TNF-antagonisty hlášeny případy 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, adolescentů a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v  $\leq 18$  letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a adolescentů léčených TNF-blokátory nelze vyloučit.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi 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 adalimumabu je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Imraldi vyloučit (viz bod 4.8).

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

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

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční 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 TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

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

## Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické 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 Imraldi vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby.

## Očkování

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

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

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

## Městnavé srdeční selhání

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

## Autoimunitní procesy

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

## Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF

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

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

## Chirurgické výkony

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

## Obstrukce tenkého střeva

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

## Starší pacienti

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

## Pediatrická populace

Viz očkování výše.

## Pomocné látky se známým účinkem.

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Tento léčivý přípravek rovněž obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na 0,8 ml dávku, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

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

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

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

### Těhotenství

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

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

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

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v kontrolovaných a otevřených pivotních studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující

spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou, pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou a pacienty s hidradenitis suppurativa a uveitidou. 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 dvojitě zaslepené kontrolované části klíčových studií, byl 5,9 % pacientů léčených adalimumabem a 5,4 % u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

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

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

U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně 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 6 níže: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Jsou zde zahrnuty účinky, které se, napříč jednotlivými indikacemi, vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (\*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8.

**Tabulka 6**  
**Nežádoucí účinky**

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

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

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Ccévní mozková příhoda <sup>1)</sup> , třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu <sup>1)</sup> , arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie, <sup>1)</sup> intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek <sup>1)</sup>
	Vzácné	Plicní fibróza <sup>1)</sup>
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva <sup>1)</sup>
Poruchy jater a žlučových	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
cest*	Méně časté	Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B <sup>1)</sup> , autoimunní hepatitida <sup>1)</sup>
	Není známo	Selhání jater <sup>1)</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Rash (včetně exfoliativního rashe)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) <sup>1)</sup> , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie <sup>1)</sup> , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>1)</sup> , angioedém <sup>1)</sup> , kožní vaskulitida <sup>1)</sup> , lichenoidní kožní reakce <sup>1)</sup>
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy <sup>1)</sup>
	Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Vzácné	Lupus-like syndrom <sup>1)</sup>
	Časté	Poškození ledvin, hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Nykturie
	Méně časté	Erektivní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie <sup>1)</sup>
	Méně časté	Zánět
Vyšetření *	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktát dehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti <sup>2)</sup>
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

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



\*\* včetně otevřené fáze prodloužených studií

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

<sup>2)</sup> Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty se v případě adalimumabu pohybovala od 0,3 do 1,0 kg v indikacích pro dospělé v porovnání s (mínus) -0,4 kg až 0,4 kg v případě placeba během léčby po dobu 4–6 měsíců. Zvýšení tělesné hmotnosti o 5–6 kg bylo pozorováno rovněž v dlouhodobých prodloužených studiích, které nezahrnovaly kontrolní skupinu, s průměrnou expozicí přípravku přibližně 1–2 roky, zejména u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Mechanismus tohoto účinku není jasný, mohl by však souviset s protizánětlivým účinkem adalimumabu.

### Hidradenitis suppurativa

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

### Uveitida

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

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Reakce v místě injekčního vpichu*

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

#### *Infekce*

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

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

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

#### *Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy*

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

pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

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

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

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

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

#### *Autoprotilátky*

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprottilátky v různých časových intervalech studií I–V s revmatoidní artritidou. V těchto studiích byly u 11,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 8,1 % pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3 441 nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu 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 pacientů léčených adalimumabem a kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT  $\geq 3 \times$  ULN u 2,4 % pacientů léčených adalimumabem a u 2,4 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

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

#### Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Imraldi je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

### Mechanismus účinku

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

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

### Farmakodynamické účinky

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

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *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 JIA nebo polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které měly různé časné typy JIA (nejčastěji polyartritidu s negativním revmatoidním faktorem nebo polyartritidu s pozitivním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidu).

#### *pJIA I*

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii paralelních skupin pacientů u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX byli buď dosud neléčení nebo jim byl MTX vysazen minimálně dva týdny před zahájením léčby sledovaným přípravkem. Pacienti zůstali na stabilních dávkách nesteroidních antiflogistik (NSAID) a prednisonu ( $\leq 0,2$  mg /kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m<sup>2</sup> až do maxima 40 mg adalimumabu každé dva týdny po dobu 16 týdnů. Distribuce pacientů podle věku a dále dle toho, zda dostávali minimální, střední nebo maximální dávku v průběhu OL LI fáze studie je znázorněna v tabulce 7.

**Tabulka 7**  
**Distribuce pacientů podle věku a dávky adalimumabu, podávané v průběhu OL LI fáze**

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

Pacienti, kteří vykazovali v týdnu 16 odpověď v pediatrickém (Ped) ACR 30, byli vhodní k randomizaci do dvojité zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m<sup>2</sup> až do maximální dávky 40 mg či placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do doby vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí byla definována jako zhoršení o  $\geq 30\%$  v porovnání s výchozím stavem u  $\geq 3$  ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost  $\geq 2$  aktivních kloubů a zlepšení o  $> 30\%$  u ne více než 1 ze 6 kritérií. Po 32 týdnech léčby nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze.

**Tabulka 8**  
**Odpovědi v Ped ACR 30 ve studii s JIA**

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

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

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

<sup>c</sup> p = 0,031

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

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

#### pJIA II

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

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

### Entezopatická artritida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, 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 adalimumab v dávce 24 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu (BSA) 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 adalimumab v dávce 24 mg/m<sup>2</sup> BSA do maximální dávky 40 mg každý druhý týden subkutánně až po dobu do maximálně 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od počátku do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením -62,6 % (střední procentuální změna -88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s -11,6 % (střední procentuální změna -50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 udrženo u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří setrvali ve studii. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entezitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

### Dospělí s revmatoidní artritidou

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

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

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

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

Studie RA IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud

neužívali chorobu modifikující antirevmatické léky, i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

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

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

#### ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70 bylo ve studiích RA I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 9.

**Tabulka 9**

**ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích  
(Procento pacientů)**

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = methotrexát

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

– neuplatňuje se

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

V otevřené prodloužené studii fáze 3 s revmatoidní artritidou si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela odpověď v trvání až 10 let. Z celkového počtu 207 pacientů, kteří byli

randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z celkového počtu 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79 %) odpovědi ACR 20, 56 pacientů (69,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

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

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

Ve studii RA V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčení methotrexátem, vedla kombinovaná léčba adalimumabem a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie adalimumabem v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 10).

**Tabulka 10**  
**Odpovědi ACR ve studii RA V**  
**(Procento pacientů)**

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

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

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

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

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

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



monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, 171 pacientů dokončilo 10 let léčby adalimumabem. Z těchto pacientů dosáhlo remise po 10 letech 109 subjektů (63,7 %).

#### RTG odpověď

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

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

**Tabulka 11**  
**Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III**

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

<sup>a</sup> methotrexát

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

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

<sup>d</sup> zúžení kloubní štěrbin

Ve studii RA V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 12).

**Tabulka 12**  
**Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii RA V**

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

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

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

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

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

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

### Kvalita života a tělesné funkce

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

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

Ve studii RA V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ( $p < 0,001$ ) při kombinované léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem a monoterapií adalimumabem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne. U 250 subjektů, kteří dokončili otevřenou prodlouženou fázi studie, se zlepšení fyzické funkce udrželo po 10 let léčby.

### *Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů*

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

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

**Tabulka 13**  
**Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů**

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

<sup>a</sup> MTX = methotrexát

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

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

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

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

#### *Ložisková psoriáza u dospělých*

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla studována u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou ( $\geq 10$  % BSA a PASI  $\geq 12$  nebo  $\geq 10$ ), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojité zaslepených studiích. 73 % pacientů zahrnutých do psoriatických studií I a II podstoupilo předcházející systémovou léčbu nebo fototerapii. Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla také studována u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a současně s psoriázou na ruce a/nebo chodidlech, kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu, v randomizované, 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  $\geq 75$  v týdnu 33 a byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre PGA se pohybovalo od „středně těžkého“ (53 % sledovaných subjektů) po „těžké“ (41 %) až „velmi těžké“ (6 %).

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

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

V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz tabulky 14 a 15).

**Tabulka 14**

**Studie Ps I (REVEAL) – Výsledky účinnosti za 16 týdnů**

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

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

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

**Tabulka 15**

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

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

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

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

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

<sup>d</sup>  $p < 0.05$  Adalimumab vs. methotrexát

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

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

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené fáze studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen. V průběhu období po vysazení se symptomy psoriázy vrátily po čase zpět s průměrnou dobou návratu (pokles v PGA na mírné nebo horší) přibližně 5 měsíců. U žádného z těchto pacientů nedošlo k rebound fenoménu po dobu vysazení léčby. Celkem

76,5 % pacientů (218 z 285), kteří přešli do fáze znovu nasazení adalimumabu, mělo po 16 týdnech léčby jasnou nebo minimální úroveň odpovědi v PGA, bez ohledu na to, zda se u nich v průběhu období, kdy byl lék vysazen, objevil relaps (u 69,1 % [123 z 178] se objevil relaps a 88,8 % [95 ze 107] bylo v tomto období bez relapsu). V průběhu doby po znovunasazení léčby byl pozorován podobný bezpečnostní profil jako v období před vysazením léčby.

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

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

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

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu *versus* placebo u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby adalimumabem po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) (viz tabulka 16). 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 16**  
Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

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

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

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

*Hidradenitis suppurativa u dospívajících*

U dospívajících pacientů s HS nejsou k dispozici žádné klinické studie s adalimumabem. 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).

#### *Hidradenitis suppurativa u dospělých*

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

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

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

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

#### *Klinická odpověď*

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

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených adalimumabem versus placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II klinicky relevantní snížení bolesti kůže spojené s HS (viz tabulka 17). U pacientů léčených adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

**Tabulka 17**  
**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
<b>Klinická odpověď<sup>c</sup> Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)<sup>a</sup></b>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
<b>≥ 30 % snížení bolesti kůže<sup>b</sup></b>	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

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

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

<sup>b</sup> U pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS  $\geq 3$ , na podkladě číselné škály 0–10; 0 = žádná bolest kůže, 10 = bolest kůže tak velká, jak si jen lze představit.

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

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

U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem jednou týdně, než u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 18).

**Tabulka 18**  
**Poměr pacientů<sup>a</sup>, kteří dosáhli HiSCR<sup>b</sup> v týdnech 24 a 36 po opětovném přerazení léčby adalimumabem týdně v týdnu 12**

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

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

<sup>b</sup> U pacientů vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započtení jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu.

U pacientů, kteří měli alespoň částečnou odpověď na léčbu v týdnu 12 a kteří dostávali kontinuálně léčbu adalimumabem jednou týdně, byla v týdnu 48 hodnota HiSCR 68,3 % a v týdnu 96 byla 65,1 %. Dlouhodobější léčba adalimumabem 40 mg týdně po 96 týdnů neodhalila žádné nové bezpečnostní nálezy.

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

#### *Crohnova choroba u pediatrických pacientů*

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti úvodní a udržovací léčby s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti (< 40 kg nebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických subjektů ve věkovém rozmezí 6 až 17 let (včetně) se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou (Crohn's Disease, CD), definovanou pediatrickým indexem aktivity Crohnovy choroby (PCDAI) se skóre > 30. Subjekty musely splňovat tato kritéria: musela u nich selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

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

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1:1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrné v tabulce 19.

**Tabulka 19**  
**Režim udržovací dávky**

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

#### *Výsledky hodnocení účinnosti*

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

Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 20. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 21.

**Tabulka 20**  
**Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou**  
**PCDAI klinická remise a odpověď**

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

\* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou



**Tabulka 21**  
**Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou**  
**Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí**

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

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

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

<sup>3</sup> Přetrvávání uzavření všech píštělí po dobu 2 po sobě jdoucích vizit, které byly ve výchozím stavu secernující

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

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

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

#### *Crohnova choroba u dospělých*

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI)  $\geq 220$  a  $\leq 450$ ) v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současně podávání konstantních dávek aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 80 % pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léků.

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

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

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 22.

**Tabulka 22**  
**Indukce klinické remise a odpovědi**  
**(Procento pacientů)**

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

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

Ve studii CD III dosáhlo v týdnu 4 58 % pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48 % už dříve vystaveno antagonistům TNF. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 23. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

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

**Tabulka 23**  
**Přetrvávání klinické remise a odpovědi**  
**(Procento pacientů)**

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

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

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

<sup>a</sup> u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených adalimumabem, ve srovnání s 30 % pacientů, jež dostávali placebo.

Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4 profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po 12 týdnu nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

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

#### Kvalita života

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

#### Uveitida u pediatrických pacientů

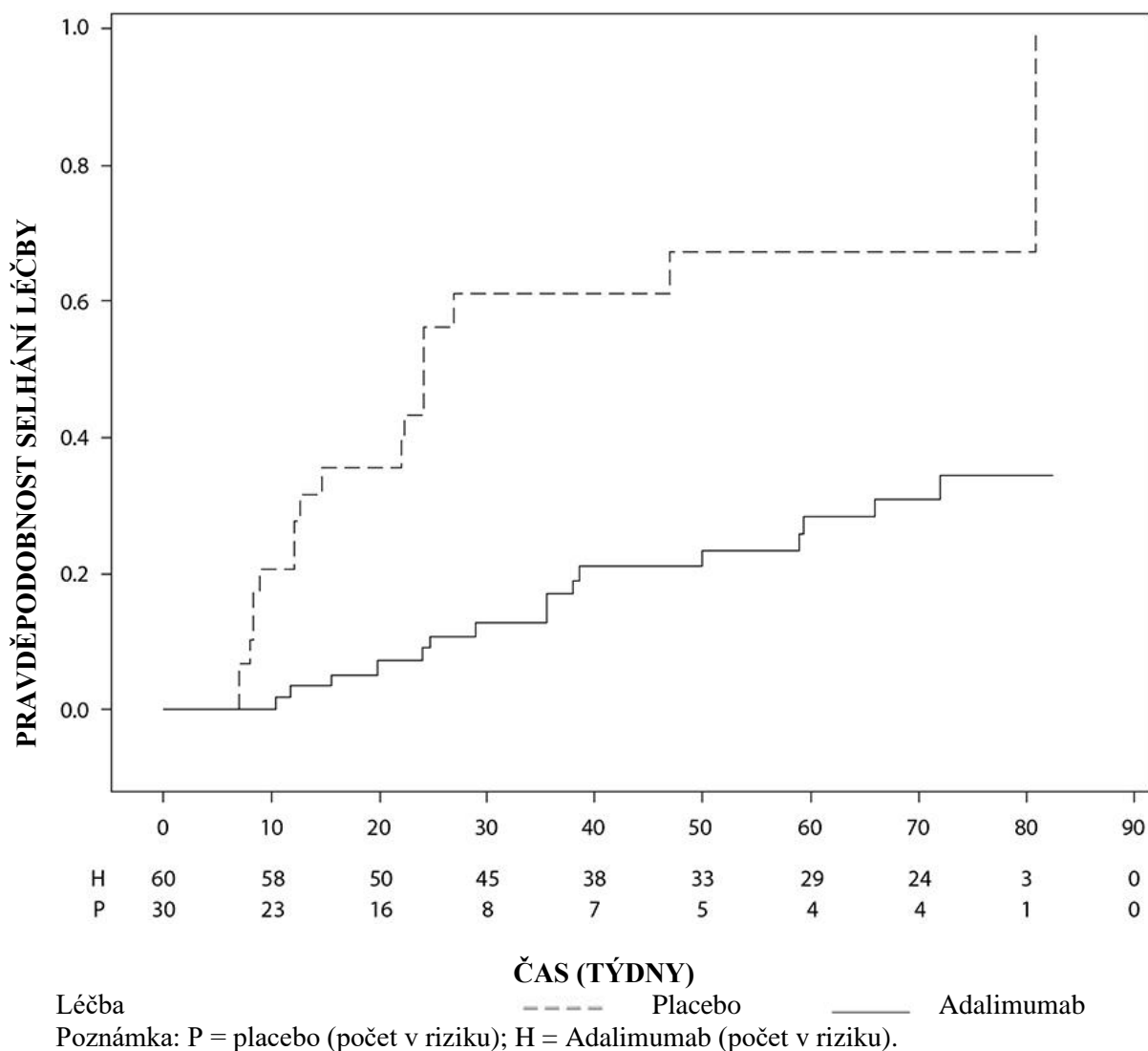
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12 týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo,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

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

#### Klinická odpověď

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

**Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou**



#### *Uveitida u dospělých*

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s výjimkou pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studiích (UV I a II). Pacienti dostávali placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované 40 mg podávanými jednou za dva týdny počínaje jedním týdnem po úvodní dávce. Současně podávané stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva byly povoleny.

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání terapie“. Selhání léčby bylo definováno vícerozměrným výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo

zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a nejlepší korigované zrakové ostrosti (BCVA).

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

#### Klinická odpověď

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

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

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

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

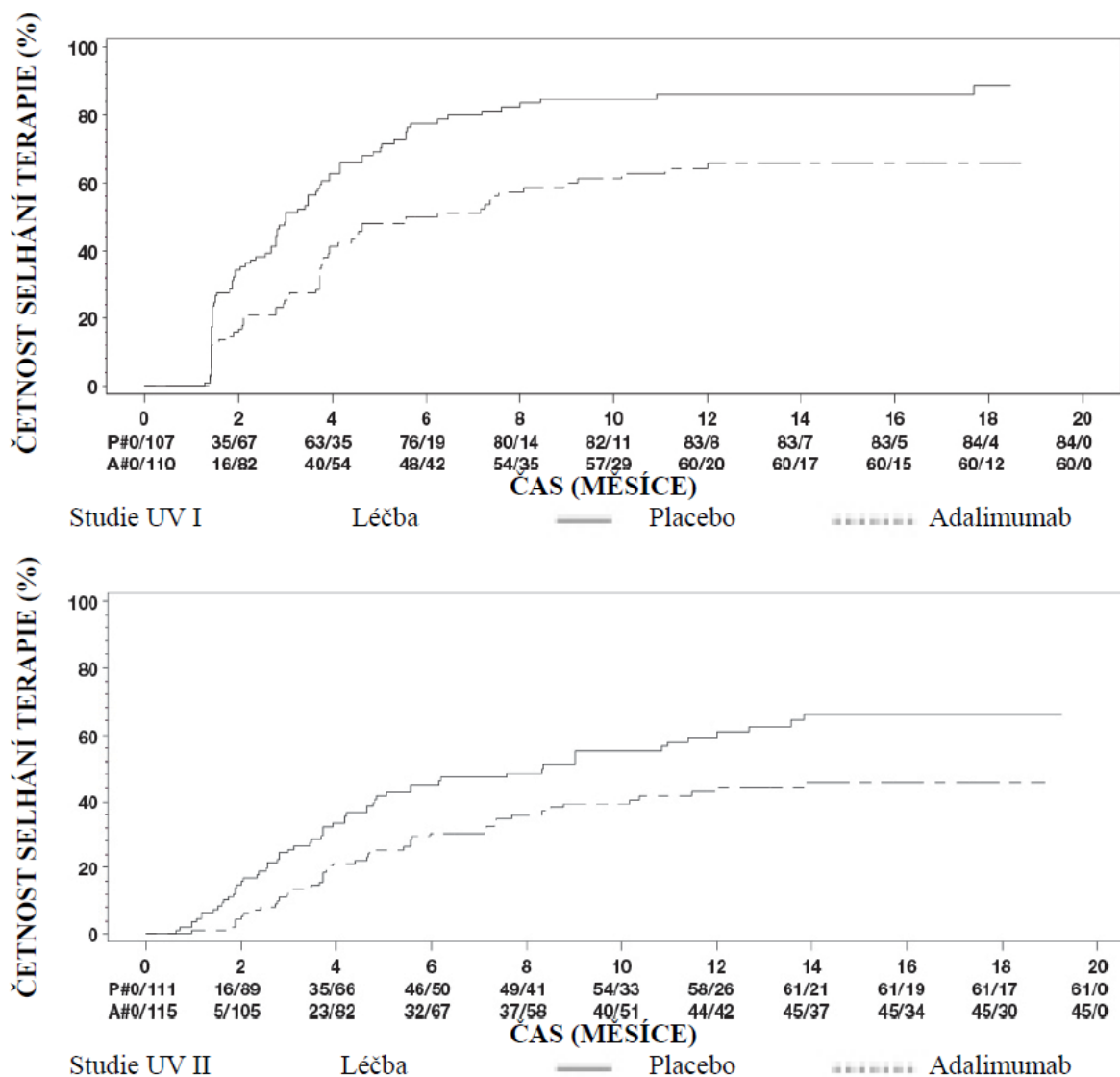
<sup>a</sup> HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik s terapií jako faktorem

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

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

Obrázek 2

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



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

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

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

## Kvalita života

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

## Imunogenita

Během léčby adalimumabem se mohou vytvořit protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a výskytem nežádoucích účinků neexistuje žádná zjevná korelace.

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím adalimumab u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s ulcerózní kolitidou, informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce a distribuce

Po podání dávky 24 mg/m<sup>2</sup> (do maximální dávky 40 mg) subkutánně každý druhý týden u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu (hodnoty naměřené v době od týdne 20 do týdne 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) při používání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) při použití současně s methotrexátem.

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

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

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

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

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou v otevřené fázi studie byly úvodní dávky adalimumabu v týdnech 0 a 2 buď 160/80 mg, nebo 80/40 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti, přičemž hranicí byla hmotnost 40 kg. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1

a dostávali v pokračovací léčbě buď standardní dávku (40/20 mg každý druhý týden), nebo sníženou dávku (20/10 mg každý druhý týden) v závislosti na jejich tělesné hmotnosti. Průměrné nejnižší ( $\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly  $15,7 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$  u pacientů  $\geq 40$  kg (160/80 mg) a  $10,6 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$  u pacientů  $< 40$  kg (80/40 mg).

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

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

#### Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

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

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  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI 0,4–47,6 a 1,9–10,5, v uvedeném pořadí).

#### Dospělí

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

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

U dospělých pacientů s psoriázou léčených adalimumabem v monoterapii v dávce 40 mg každý druhý týden byly průměrné nejnižší koncentrace v ustáleném stavu 5  $\mu\text{g/ml}$ .

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



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

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

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

### Eliminace

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

### Porucha funkce jater nebo ledvin

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

1 balení po 2 krabičkách, každá obsahuje:

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

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

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

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

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

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

EU/1/17/1216/009

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

Datum první registrace: 24. srpna 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

03/2021

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