

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка единична доза в предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчници на китайски хамстери.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър до леко опалесцентен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Cyltezo в комбинация с метотрексат е показан за:

- лечение на умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти, включително метотрексат е недостатъчен.
- лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, нелекувани преди това с метотрексат.

Cyltezo може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Cyltezo намалява степента на прогресия на ставното увреждане, измерено с рентгеново изследване, и подобрява физическата активност, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Адалимумаб в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към един или повече от модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) е бил недостатъчен. Адалимумаб може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасността при монотерапия вж. точка 5.1). Адалимумаб не е проучван при пациенти на възраст под 2 години.

Артрит, свързан с ентезит

Адалимумаб е показан за лечение на активен артрит, свързан с ентезит, при пациенти на 6-годишна възраст и по-големи, които са имали недостатъчен отговор или непоносимост към конвенционалната терапия (вж. точка 5.1).

Аксиален спондилоартрит

Анкилозирац спондилит (АС)

Cyltezo е показан за лечение на възрастни с тежка активна форма на анкилозирац спондилит, когато отговорът към стандартната терапия е недостатъчен.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Cyltezo е показан за лечение на възрастни с тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС, но с обективни признаци на възпаление от повишен CRP и/или ЯМР, които са имали недостатъчен отговор или непоносимост към нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Псориатичен артрит

Cyltezo е показан за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че адалимумаб намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане, измерено с рентгеново изследване при пациенти с полиартикуларен симетричен подтип на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява физическата активност.

Псориазис

Cyltezo е показан за лечение на умерен до тежък хроничен плакетен псориазис при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.

Плакетен псориазис при педиатрични пациенти

Cyltezo е показан за лечение на тежък хроничен плакетен псориазис при деца и юноши от 4-годишна възраст, които са имали недостатъчен отговор към или са неподходящи кандидати за локална терапия и фототерапии.

Гноен хидраденит (ГХ)

Cyltezo е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на гноен хидраденит (акне инверза) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с недостатъчен отговор към конвенционална системна терапия на ГХ (вж. точки 5.1 и 5.2).

Болест на Crohn

Cyltezo е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при възрастни пациенти, при които няма терапевтичен отговор, независимо от цялостно и в достатъчна степен проведения курс на лечение с кортикостероид и/или имunosупресор, или които имат непоносимост към или медицински противопоказания за подобни терапии.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Cyltezo е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия, включително първична хранителна терапия и кортикостероид и/или имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за подобни терапии.

Улцерозен колит

Cyltezo е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти, които са имали недостатъчен отговор към стандартната терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-МП) или азатиоприн (АЗА), или които имат непоносимост към или медицински противопоказания за подобни терапии.

Увеит

Cyltezo е показан за лечение на неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали недостатъчен отговор към кортикостероиди, при пациенти, при които е необходимо да се избягват кортикостероиди, или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

Увеит при педиатрични пациенти

Cyltezo е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Cyltezo трябва да бъде започнато и надзиравано от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на състояния, за които Cyltezo е показан. Препоръчително е офталмолозите да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение със Cyltezo (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани със Cyltezo, трябва да се дава сигналната карта на пациента.

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си самоинжектират Cyltezo, ако лекарят сметне това за уместно и при съответно медицинско проследяване, когато е необходимо.

По време на лечението със Cyltezo е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Cyltezo за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като единична доза чрез подкожна инжекция. По време на

лечението със Cyltezo трябва да се продължи прилагането на метотрексат.

По време на лечението със Cyltezo може да продължи прилагането на глюкокортикоиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбинацията с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вижте точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията със Cyltezo 40 mg през седмица е понижен, могат да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде преоценено.

Прекъсване на лечението

Може да е необходимо прекъсване на лечението, например преди хирургична интервенция или при възникване на сериозна инфекция.

Наличните данни предполагат, че повторното прилагане на адалимумаб след 70-дневно или по-продължително прекъсване води до същата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.

Анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и псориатичен артрит

Препоръчителната доза Cyltezo за пациенти с анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като единична доза чрез подкожна инжекция.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде преоценено.

Псориазис

Препоръчителната доза Cyltezo за възрастни пациенти е първоначална доза 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след първоначалната доза.

Продължителната терапия след 16 седмици трябва внимателно да бъде преоценена при пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период.

След 16 седмици пациентите с недостатъчен отговор към Cyltezo 40 mg през седмица може да имат положителен ефект от повишаване на дозата до 40 mg седмично или 80 mg през седмица. Ползите и рисковете от продължителната ежеседмична терапия с 40 mg или 80 mg през седмица трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след повишаване на дозата (вж. точка 5.1). Ако бъде постигнат задоволителен отговор с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

Гноен хидраденит

Препоръчителната схема на прилагане на Cyltezo за възрастни пациенти с гноен хидраденит (ГХ) е 160 mg първоначално в Ден 1 (приложени като четири 40 mg инжекции в един ден или като две 40 mg инжекции на ден в два последователни дни), последвано от 80 mg две седмици

по-късно в Ден 15 (приложени като две 40 mg инжекции в един ден). След две седмици (ден 29) да се продължи с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден). Ако е необходимо, антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението със Cyltezo. Препоръчително е пациентите да използват локално антисептично измиване на техните лезии от ГХ ежедневно по време на лечението със Cyltezo.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преоценена при пациенти, при които няма подобрение в рамките на този времеви период.

Ако лечението трябва да бъде прекъснато, възобновяване на лечението може да стане със Cyltezo 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (вж. точка 5.1).

Ползите и рисковете от продължаване на дългосрочното лечение трябва да се оценяват периодично (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Cyltezo при възрастни пациенти с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn е 80 mg в седмица 0, последвани от 40 mg в седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg в седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), 80 mg в седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден), със съзнанието, че рискът от нежелани реакции е по-висок при прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожна инжекция. Алтернативно, ако пациентът е прекратил терапията със Cyltezo, но възникнат отново признаци и симптоми на заболяването, лечението със Cyltezo може да бъде подновено. Налице е твърде ограничен опит относно подновяването на терапията със Cyltezo след повече от 8 седмици от последния прием.

По време на поддържащата терапия дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към терапията със Cyltezo 40 mg през седмица, може да имат полза от повишаване на дозата до 40 mg Cyltezo всяка седмица или 80 mg през седмица.

Някои пациенти, при които няма отговор до седмица 4, може да имат полза от продължителна поддържаща терапия до седмица 12. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Cyltezo при възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни) и 80 mg в седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден). След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожна инжекция.

По време на поддържащата терапия, дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към терапията със Cyltezo 40 mg през седмица, може да имат полза от повишаване на дозата до 40 mg Cyltezo всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се достига в рамките на 2-8 седмици от лечението. Лечението със Cyltezo не трябва да продължава при пациенти, при които няма отговор в този времеви период.

Увеит

Препоръчителната доза Cyltezo за възрастни пациенти с увеит е първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Има ограничен опит относно започване на лечение само с адалимумаб. Лечението със Cyltezo може да започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други имуномодулатори от небиологичен произход.

Дозите на съпътстващите кортикостероиди могат да бъдат намалявани постепенно в съответствие с клиничната практика две седмици след началото на лечението със Cyltezo.

Препоръчително е ползите и рисковете от продължително дългосрочно лечение да се оценяват на годишна база (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Адалимумаб не е проучван при тези популации от пациенти. Не могат да бъдат дадени препоръки за дозировка.

Педиатрична популация

Cyltezo се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка/предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при педиатрични пациенти, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст:

Препоръчителната доза адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 1). Cyltezo се прилага през седмица чрез подкожно инжектиране.

Таблица 1: Доза Cyltezo за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
10 kg до < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg през седмица

- Неприложимо. Cyltezo се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка/предварително напълнена писалка.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

Няма съответно приложение на адалимумаб при пациенти на възраст под 2 години за това показание.

Артрит, свързан с ентезит:

Препоръчителната доза Syltezo при пациенти с артрит, свързан с ентезит от 6-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 2). Syltezo се прилага през седмица чрез подкожно инжектиране.

Таблица 2: Доза Syltezo при пациенти с артрит, свързан с ентезит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
15 kg до < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg през седмица

- Неприложимо. Syltezo се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка/предварително напълнена писалка.

Адалимумаб не е изследван при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст под 6 години.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Syltezo при пациенти с плакатен псориазис на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 3). Syltezo се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 3: Доза Syltezo при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Тегло на пациента	Схема на прилагане
15 kg до < 30 kg	-
≥ 30 kg	Първоначална доза от 40 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза

- Неприложимо. Syltezo се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка/предварително напълнена писалка.

Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, при който няма отговор през този период от време.

Ако е показано повторно лечение с адалимумаб, трябва да се следват горните указания за дозиране и продължителност на лечението.

Безопасността на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакатен псориазис е оценена в продължение на средно 13 месеца.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 4 години за това показание.

Гноен хидраденит при юноши (над 12-годишна възраст, с тегло най-малко 30 kg)

Няма клинични изпитвания с адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с гноен хидраденит (ГХ). Дозировката на адалимумаб при тези пациенти е била определена на база

фармакокинетично моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза Cyltezo е 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1, прилагани чрез подкожна инжекция.

При пациенти в юношеска възраст с недостатъчен отговор към Cyltezo 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Приложението на антибиотици може да бъде продължено по време на лечението със Cyltezo, ако е необходимо. Препоръчително е по време на лечението със Cyltezo пациентът да извършва ежедневно локално антисептично почистване на лезиите на ГХ.

При пациенти, при които няма подобрение до седмица 12, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно обмислено.

В случай че лечението бъде прекъснато, приложението на Cyltezo може да започне отново, когато е подходящо.

Ползите и рисковете от продължаващо дългосрочно лечение трябва да се оценяват периодично (вж. данни при възрастни в точка 5.1).

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 12 години за това показание.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Cyltezo при пациенти с болестта на Crohn, на възраст от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 4). Cyltezo се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 4: Доза Cyltezo при педиатрични пациенти с болест на Crohn

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза Начало на Седмица 4
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: <ul style="list-style-type: none">160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2	40 mg през седмица

- Неприложимо. Cyltezo се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка/предварително напълнена писалка.

Пациенти, при които отговорът е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на дозата:

- < 40 kg: Неприложимо. Cyltezo се прилага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка/предварително напълнена писалка.
- ≥ 40 kg: 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица

При пациенти, при които няма отговор до седмица 12, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно обмислено.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 6 години за това показание.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Syltezo при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 5). Syltezo се прилага чрез подкожна инжекция.

При увеит при педиатрични пациенти няма опит в лечението с адалимумаб без съпътстващо лечение с метотрексат.

Таблица 5: Доза Syltezo при педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg през седмица в комбинация с метотрексат

- Неприложимо. Syltezo се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка/предварително напълнена писалка.

Когато се започва терапия с адалимумаб, може да бъде приложена натоварваща доза 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg за пациенти ≥ 30 kg, една седмица преди началото на поддържащата терапия. Липсват данни за употребата на натоварваща доза адалимумаб при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 2 години за това показание.

Препоръчва се ползата и рискът от продължително дългосрочно лечение да се оценяват ежегодно (вж. точка 5.1).

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на адалимумаб при деца на възраст 4-17 години все още не са установени. Липсват данни. Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 4 години за това показание.

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

Няма съответно приложение на адалимумаб в педиатричната популация за показанията анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит.

Начин на приложение

Syltezo се прилага чрез подкожна инжекция. Пълни инструкции за употреба са предоставени в листовката.

Няма налична лекарствена форма за педиатрична употреба за пациенти, които се нуждаят от прилагане на по-малка от пълната доза 40 mg.

За пациентите се предлага предварително напълнена спринцовка/предварително напълнена писалка 40 mg за прилагане на пълната доза 40 mg.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно документирани.

Инфекции

Пациентите, приемащи TNF-антагонисти, са по-податливи към сериозни инфекции. Нарушените функции на белите дробове могат да повишат риска от развитие на инфекции. Ето защо, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението със Cyltezo. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

Лечението със Cyltezo не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции, докато инфекцията не бъде овладяна. При пациенти, които са били изложени на туберкулоза и пациенти, които са пътували в райони с висок риск за заболяване от туберкулоза или ендемични микози, като хистоплазмоза, кокцидиомикоза или бластомикоза, рискът и ползата от лечението със Cyltezo трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението със Cyltezo, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на Cyltezo трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Изисква се повишено внимание, когато лекарите обмислят прилагане на Cyltezo при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имunosупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции, включително сепсис, дължащ се на бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, паразитни, вирусни или други опортюнистични инфекции, като листериоза, легионелоза и пневмоцистис са съобщавани при пациенти, получаващи адалимумаб.

Другите сериозни инфекции, наблюдавани при клинични проучвания, включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Докладвани са случаи на хоспитализация или на летален изход, свързани с инфекциите.

Туберкулоза

Съобщава се за случаи на туберкулоза, включително реактивация и ново начало на туберкулоза, при пациенти, приемащи адалимумаб. Докладвани са случаи на белодробна и

извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението със Syltezo всички пациенти трябва да се оценят както за активна, така и за неактивна ("латентна") туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на пациентите с анамнеза за туберкулоза или възможна предхождаща експозиция на хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща имunosупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се проведат съответните скринингови изследвания, т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в сигналната карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, лечението със Syltezo не трябва да се започва (вж. точка 4.3).

Във всички, описани по-долу случаи, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде много внимателно обмислено.

Ако се подозира латентна туберкулоза, трябва да се проведе консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да бъде започнато подходящо лечение с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението със Syltezo, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение със Syltezo при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза, независимо от отрицателния тест за туберкулоза и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение за туберкулоза, при пациенти, лекувани с адалимумаб, се срещат случаи на реактивация на туберкулоза. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно туберкулоза по време на лечение с адалимумаб.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечението със Syltezo възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

Опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, са били наблюдавани при пациенти, приемащи адалимумаб. Тези инфекции не са били последователно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти и това е довело до закъснение в прилагането на подходящото лечение, понякога водещо до летален изход.

При пациенти, които развиват признаци и симптоми като треска, неразположение, загуба на тегло, потене, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или други сериозни системни заболявания със или без съпътстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и приложението на Syltezo трябва да бъде своевременно преустановено. Диагностицирането и приложението на емпирично противогъбично лечение при тези пациенти трябва да стават при консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е възникнала реактивация на хепатит В. Някои случаи са били с летален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение със Cyltezo. Препоръчва се консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В, при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение със Cyltezo, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Cyltezo трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново начало или изостряне на клиничните симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне употреба на Cyltezo при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обмисли прекратяване на приема на Cyltezo. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението със Cyltezo за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб, са редки по време на клиничните проучвания. Несериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия, след приложение на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Cyltezo трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Чувствителност към естествен каучук (латекс)

Вътрешната част на капачката на спринцовката (предпазителят на иглата) съдържа естествен каучук (латекс). Това може да причини тежки алергични реакции при пациенти, чувствителни към латекс.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с адалимумаб, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т-, В-, НК-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

В контролираните части на клиничните проучвания с TNF-антагонисти, повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми, са наблюдавани сред пациентите, получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с лекуваните с контрола пациенти. Въпреки това, случаите са редки. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. При пациенти с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване има повишен фонов риск от развитие на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонист, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми, левкемия и други злокачествени заболявания.

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които летални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението \leq 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имunosупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено е с летален изход. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, свързани с адалимумаб, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин със Cyltezo. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани със Cyltezo (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или при които лечението с адалимумаб е продължено след развитието на злокачествено заболяване. Следователно, трябва да се обмисли с повишено внимание лечението със Cyltezo при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Всички пациенти, и по-специално пациентите с анамнеза за продължителна имunosупресивна терапия или пациентите с псориазис и анамнеза за PUVA лечение, трябва да бъдат изследвани за наличието на немеланомен рак на кожата преди и по време на лечението със Cyltezo. Докладвани са също меланом и Merkel-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В изследователско клинично проучване, оценяващо прилагането на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за по-голям брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с инфликсимаб, в сравнение с лекуваните с контрола пациенти. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, трябва да се упражни повишено внимание при прилагане на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

От наличните данни не е известно дали лечението с адалимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (например, пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или с анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия регулярно преди терапията и в хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии според местните препоръки.

Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия, са докладвани с TNF-антагонисти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани с адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например продължителна температура, поява на синини, кървене, бледност), докато са на лечение със Cyltezo. Преустановяването на лечението със Cyltezo трябва да се обмисли при пациенти с потвърдени значими хематологични отклонения.

Ваксинации

В клинично проучване, обхващащо 226 възрастни участници с ревматоиден артрит, които са били лекувани с адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антитяло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Липсват данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

Препоръчва се педиатричните пациенти да приключат, по възможност, с всички имунизации съгласно настоящия имунизационен календар преди започване на лечението с адалимумаб.

Пациентите на Cyltezo могат да бъдат едновременно подложени на всякакъв друг вид ваксинации, освен тези с живи ваксини. Приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero*, не се препоръчва до 5 месеца след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойната сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойната сърдечна недостатъчност се съобщават и при пациенти, получаващи адалимумаб. Cyltezo трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Cyltezo е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението със Cyltezo трябва да се преустанови при пациенти, които развиват нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението със Cyltezo може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно влиянието на продължителното лечение със Cyltezo върху развитието на автоимунни заболявания. Ако след лечение със Cyltezo пациентът развие симптоми, предполагащи лупусоподобен синдром, и покаже положителен резултат за антитела срещу двойноверижната ДНК, не трябва да бъде прилагано по-нататъшно лечение със Cyltezo (вж. точка 4.8).

Едновременно приложение на биологични DMARD или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания при едновременна употреба на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерцепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на етанерцепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерцепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече и от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо, не се препоръчва комбинацията на адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).

Съпътстващото приложение на адалимумаб с други биологични DMARD (например анакинра и

абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва, поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Има ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Ако се планира хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Cyltezo, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Има ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават адалимумаб.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Crohn може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или причинява стриктури.

Старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб пациенти на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с летален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лечението на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте “Ваксинации” по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза 0,8 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато адалимумаб е даван едновременно с метотрексат, образуването на антитела е било по-ниско в сравнение с употребата му като монотерапия. Приложението на адалимумаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

Комбинацията на Cyltezo и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти”).

Комбинацията на Cyltezo и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно приложение на биологични DMARD или TNF-антагонисти”).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да обмислят употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата ѝ в продължение на поне пет месеца след последното лечение със Cyltezo.

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2100) бременни жени с раждане на живо дете, с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Крон (БК), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършващи с поне едно живородено дете с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жените с РА, лекувани с адалимумаб и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% CI 0,38 - 4,52) и 16/152 (10,5%) при жените с БК, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 - 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 - 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

В проучване на свързана с развитието токсичност, проведено при маймуни, няма показания за матерна токсичност, ембриотоксичност или тератогенност. Няма налични предклинични данни за постнаталната токсичност на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибиране на TNF α , прилаганият по време на бременност адалимумаб може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Адалимумаб трябва да се използва по време на бременност, само ако е изрично необходимо.

Адалимумаб може да премине през плацентата в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези кърмачета могат да бъдат изложени на повишен риск от инфекция. Приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на *Cyltezo in utero*, не се препоръчва до 5 месеца след последното приложение на *Cyltezo* инжекция върху майката по време на бременност.

Кърмене

Ограничената информация от публикуваната литература сочи, че адалимумаб се екскретира в кърмата при много ниски концентрации, като наличието на адалимумаб в кърмата е в концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Когато се приема перорално имуноглобулин G, протеините се подлагат на чревна протеолиза и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени / кърмачета. Следователно *Cyltezo* може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са налични предклинични данни за ефекта на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Cyltezo може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на *Cyltezo* (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е изследван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориазис, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи адалимумаб и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

Делът на пациентите, които са преустановили лечението си поради нежелани събития по време на двойнослепия, контролиран период на основните проучвания е 5,9% при пациентите, приемащи адалимумаб, и 5,4% при пациентите, лекувани с контрола.

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускулно-скелетна болка.

Докладвани са сериозни нежелани реакции за адалимумаб. TNF-антагонистите, като адалимумаб, засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак.

Летални и животозастрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепатолиенален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на адалимумаб.

Докладвани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни демиелинизиращи събития и съобщения за лупус, свързани с лупус състояния и синдром на Stevens-Johnson.

Педиатрична популация

Като цяло, нежеланите събития при педиатрични пациенти са сходни по честота и вид с наблюдаваните при възрастни пациенти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетинговия опит и е представен по системно-органни класове и честота в Таблица 6 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за системно-органни класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 6: Нежелани реакции

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Чести	Системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), инфекции на ухото, инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции,
	Нечести	Неврологични инфекции (включително вирусен менингит), опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция, причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит ¹⁾

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином), доброкачествени неоплазми
	Нечести	Лимфом**, солидни тумори на вътрешните органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ , Merkel-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза ¹⁾ , васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние

Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти ¹⁾ , тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (напр. неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт ¹⁾ , аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест

Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Нечести	Аневризма на аортата, оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробен емболизъм ¹⁾ , интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив ¹⁾
	Редки	Белодробна фиброза ¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, <i>sicca syndrome</i> (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит, реактивация на хепатит В ¹⁾ , автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹⁾

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ , уртикария, поява на синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция ¹⁾ , пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ , синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ , ангиоедем ¹⁾ , кожен васкулит ¹⁾ , лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозит ¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците, хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия ¹⁾
	Нечести	Възпаление

Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кървенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

* допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8

** включително отворените продължения на проучванията

1) включително данни от спонтанни съобщения

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност при пациенти с ГХ, лекувани с адалимумаб ежеседмично, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Увеит

Профилът на безопасност при пациенти с увеит, лекувани с адалимумаб през седмица, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, са развили реакции на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни честотата на инфекциите е била 1,51 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 1,46 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са били предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит. Повечето пациенти са продължили лечението с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е била 0,04 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,03 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

При контролираните и отворени проучвания на адалимумаб при деца и възрастни са докладвани сериозни инфекции (включително летални инфекции, които са възникнали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или извънбелодробна хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистис, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното

заболяване.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на клинични проучвания на адалимумаб при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания на адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациентогодини по време на клинично проучване на адалимумаб при педиатрични пациенти с хроничен плакратен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациентогодини по време на клиничното изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на адалимумаб с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориазис, гноен хидраденит, болест на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата, са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с адалимумаб пациенти *спрямо* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 лекувани с контрола пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 4,0 месеца за адалимумаб и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб, пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с контрола пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с контрола пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени открити продължения на проучванията със средна продължителност приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, съобщаваната честота на злокачествените заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите са, съответно, приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит има съобщения за редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб (вж. точка 4.4).

Автоантитела

При проучвания I-V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна

контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщили положителни нива в седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориаатичен артрит са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупусоподобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориаатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години и с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години, повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,3% от лекуваните с контрола пациенти. Повечето случаи на повишение на ALT възникват при съпътстваща употреба на метотрексат. Не е наблюдавано повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN при клиничното проучване фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ ULN (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В клинично проучване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с Болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на две съобразени с телесното тегло схеми на поддържаща доза след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност до 52 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ ULN настъпва при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с плакатен псориазис с продължителност на контролния период в рамките на 12 до 24 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ ULN настъпва при 1,8% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,8% от лекуваните с контрола пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN в клиничното проучване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакатен псориазис.

В контролирани клинични проучвания на адалимумаб (начални дози 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, следвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4) при пациенти с гноен хидраденит, с продължителност на контролния период в рамките на 12 до 16 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ ULN настъпва при 0,3% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани клинични проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg в седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици, с медиана на експозицията съответно 166,5 дни при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 105,0 дни при лекуваните с контрола пациенти, повишаване на стойностите на ALT $\geq 3 \times$ ULN настъпва при 2,4% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 2,4% от лекуваните с контрола пациенти.

За всички показания в клиничните проучвания пациентите с повишена ALT са били асимптоматични, като в повечето случаи повишението е било преходно и е отшумяло при продължаване на терапията. Въпреки това, съществуват постмаркетингови съобщения за

чернодробна недостатъчност, както и за по-малко тежки чернодробни нарушения, които могат да предхождат чернодробната недостатъчност, като хепатит, включително автоимунен хепатит, при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

При проучвания на болестта на Crohn при възрастни е наблюдавана по-висока честота на злокачествени заболявания и нежелани реакции, свързани със сериозна инфекция, при комбинацията на адалимумаб и азатиоприн/6-меркаптопурин, в сравнение със самостоятелно прилагане на адалимумаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана доза-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократно прилагани интравенозни дози 10 mg/kg, които са около 15 пъти по-високи от препоръчителната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α).
АТС код: L04AB04

Cyltezo е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC₅₀ от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични свойства

След лечение с адалимумаб се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (ММР-1 и ММР-3), които предизвикват ремоделиране на тъканите, водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след прилагане на адалимумаб. При пациентите на лечение с адалимумаб обикновено се наблюдава подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP при пациенти с полиартикуларен

ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с адалимумаб. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNF α . Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценяван при над 3 000 пациенти във всички клинични проучвания на ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца.

Проучване I на ревматоидния артрит (РА) е оценявало 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години, провели са неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен лекарствен продукт и са имали недостатъчен ефект от прилагането на метотрексат в дози 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) седмично, и чиято доза метотрексат е останала постоянно на 10 до 25 mg седмично. Прилагани са дози 20, 40 или 80 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА е оценявало 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и са провели неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен лекарствен продукт. Прилагани са дози 20 или 40 mg адалимумаб чрез подкожна инжекция през седмица, с плацебо в алтернативните седмици, или всяка седмица в продължение на 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти.

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат при дози 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване е имало три групи пациенти. Първата е получавала инжекции с плацебо ежеседмично в продължение на 52 седмици. Втората е получавала 20 mg адалимумаб ежеседмично в продължение на 52 седмици. Третата група е получавала 40 mg адалимумаб през седмица и инжекции с плацебо в алтернативните седмици. След приключване на първите 52 седмици, на 457 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб/метотрексат през седмица за период до 10 години.

Проучване IV на РА е оценявало главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години. На пациентите е било позволено или да не бъдат лекувани досега с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти, или да останат на предшестващото си ревматологично лечение при условие, че то е било стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорохин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V на РА е оценявало 799 нелекувани с метотрексат възрастни пациенти с умерено до тежко изразен ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване е оценявало ефикасността на комбинацията адалимумаб 40 mg през седмица и метотрексат, монотерапията с адалимумаб 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат за редуциране на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, на 497 пациенти, включени във фазата на открито

продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица за период до 10 години.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторичната крайна точка в проучване IV на РА са били установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в седмица 52. Проучвания III и V на РА са имали за допълнителна първична крайна точка в седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА е имало за първична крайна точка установяването на промените в качеството на живот.

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с адалимумаб пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на доза 40 mg през седмица са обобщени в Таблица 7.

Таблица 7: Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания (процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА ^{a**}		Проучване II на РА ^{a**}		Проучване III на РА ^{a**}	
	Плацебо/ MTX ^b n = 60	Адалимумаб ^c / MTX ^b n = 63	Плацебо n = 110	Адалимумаб ^c n = 113	Плацебо/ MTX ^b n = 200	Адалимумаб ^c / MTX ^b n = 207
ACR 20 6 месеца 12 месеца	13,3% неприл.	65,1% неприл.	19,1% неприл.	46,0% неприл.	29,5% 24,0%	63,3% 58,9%
ACR 50 6 месеца 12 месеца	6,7% неприл.	52,4% неприл.	8,2% неприл.	22,1% неприл.	9,5% 9,5%	39,1% 41,5%
ACR 70 6 месеца 12 месеца	3,3% неприл.	23,8% неприл.	1,8% неприл.	12,4% неприл.	2,5% 4,5%	20,8% 23,2%

^a Проучване I на РА в седмица 24, проучване II на РА в седмица 26 и проучване III на РА в седмица 24 и 52

^b 40 mg адалимумаб, прилагани през седмица

^c MTX = метотрексат

** p < 0,01, адалимумаб *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички индивидуални компоненти на критериите на отговора по ACR (брой на напрегнатите и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на заболяването и болката, резултати за индекса на инвалидизация (от Въпросника за оценка на здравето, Health Assessment Questionnaire, HAQ) и стойности на С-реактивния протеин (в mg/dl)) са били подобрили в седмици 24 или 26, в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения са се задържали до седмица 52.

Във откритото продължение на проучване III на РА, степента на отговора по ACR се е задържала при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207 пациенти, които са били рандомизирани на адалимумаб 40 mg през седмица, 114 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) са имали отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) са имали отговор 20 по ACR, 56 пациенти (69,1%) са имали отговор 50 по ACR и 43 пациенти (53,1%) са имали отговор 70 по ACR.

В проучване IV на РА, отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия е бил статистически значимо по-добър, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартна терапия ($p < 0,001$).

В проучвания I-IV на РА, лекуваните с адалимумаб пациенти са достигали статистически значими отговори 20 и 50 по ACR, в сравнение с плацебо, още през първите една до две седмици след започване на лечението.

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с адалимумаб и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб в седмица 52, като отговорите са били запазени в седмица 104 (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Отговори по ACR в проучване V на РА (процент пациенти)

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

^a p-стойността е от двоеното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^b p-стойността е от двоеното сравнение на монотерапията с адалимумаб и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^b p-стойността е от двоеното сравнение на монотерапията с адалимумаб и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават да се лекуват с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) са имали отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) са имали отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60%) са имали отговор 70 по ACR.

В седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, са достигнали клинична ремисия ($DAS28$ (CRP) < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с адалимумаб. Комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на по-ниско болестно състояние при пациентите с наскоро диагностициран умерено до тежко изразен ревматоиден артрит. Отговорът в двете рамена на монотерапия е бил сходен ($p = 0,447$).

От 342 пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимумаб или комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, които са взели участие в откритото продължение на проучването, 171 пациенти са завършили 10-годишното лечение с адалимумаб. От тях за 109 пациенти (63,7%) се докладва ремисия на 10-тата година.

Рентгенологичен отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ скор по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозиите и резултата за стеснението на ставното пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат са показали значително по-малка рентгенологично оценена прогресия на 6-ия и 12-ия месец, отколкото пациентите, получаващи само метотрексат (вж. Таблица 9).

В откритото продължение на проучване III на РА намалението в степента на прогресия на структурните увреждания се е задържало в продължение на 8 и 10 години в подгрупа от пациентите. На 8-та година, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са били оценявани рентгенологично. От тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка. На 10-та година, 79 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са оценявани рентгенологично. От тях 40 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка.

Таблица 9: Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/MTX ^a	Адалимумаб/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX-адалимумаб/MTX (95% доверителен интервал ^б)	р-стойност
Общ скор по Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^в
Резултат за ерозиите	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Резултат за JSN ^г	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a метотрексат

^б 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и адалимумаб

^в въз основа на ранков анализ

^г Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ скор по Sharp (вж. Таблица 10).

Таблица 10: Средни рентгенологични промени в седмица 52 при проучване V на РА

	MTX n = 257 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб n = 274 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб/MTX n = 268 (95% доверителен интервал)	р-стойност ^а	р-стойност ^б	р-стойност ^в
Общ скор по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^а р-стойността е от двоеното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^б р-стойността е от двоеното сравнение на монотерапията с адалимумаб и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^b p-стойността е от двоеното сравнение на монотерапията с адалимумаб и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

След 52-седмично и 104-седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ скор по Sharp $\leq 0,5$) е бил значимо по-висок при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапията с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, $p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб (съответно 50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

В откритото продължение на проучване V на РА, средната промяна спрямо изходната стойност в Година 10 в модифицирания общ скор по Sharp е била 10,8, 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответстващите проценти от пациенти без рентгенологична прогресия са били съответно 31,3%, 23,7% и 36,7%.

Качество на живот и физическа активност

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физическа активност са били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от “Въпросника за оценка на здравето” (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в седмица 52 при проучване III на РА. Всички дози/схеми на прилагане на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрение в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА същото е наблюдавано в седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дози/схеми на прилагане на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрение в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрение във физическата активност и са продължили лечението, подобрението се е задържало до седмица 520 (120 месеци) на откритото лечение. Подобрение в качеството на живот е било отчитано до седмица 156 (36 месеца), като подобрението се е задържало през цялото това време.

В проучване V на РА, подобрението в индекса на инвалидизация от HAQ и физическият показател от SF 36 са показали по-голямо подобрение ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат спрямо монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, което се е задържало до седмица 104. От 250-те пациенти, завършили откритото продължение на проучването, подобренията във физическата активност са се задържали и през 10-те години от лечението.

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две проучвания (пЮИА I и II) при деца с активен полиартикуларен или полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са имали различни видове ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА) (най-често ревматоиден фактор отрицателен или положителен полиартрит и разширен олигоартрит).

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на адалимумаб е оценена в многоцентрово, рандомизирано,

двойносляпо, паралелногрупово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В откритата въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с МТХ или са били изтеглени от лечение с МТХ най-малко две седмици преди приложението на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза НСПВС или преднизон ($\leq 0,2 \text{ mg/kg/ден}$ или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg адалимумаб през седмица в продължение на 16 седмици. Разпределението на пациентите според възрастта и минималната, средната и максималната приемана доза по време на фазата OL LI, е представено в Таблица 11.

Таблица 11: Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

Възрастова група	Исходен брой пациенти n (%)	Минимална, средна и максимална доза
4 до 7 години	31 (18,1)	10, 20 и 25 mg
8 до 12 години	71 (41,5)	20, 25 и 40 mg
13 до 17 години	69 (40,4)	25, 40 и 40 mg

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойносляпата (double blind, DB) фаза и са приемали или адалимумаб 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg , или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на открито продължение.

Таблица 12: Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

Група	МТХ		Без МТХ	
Фаза				
OL-LI седмица 16				
Пед. отговор 30 по ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Резултати за ефикасност				
Двойносляпа - 32 седмици	Адалимумаб/МТХ (N = 38)	Плацебо/МТХ (N = 37)	Адалимумаб (N = 30)	Плацебо (N = 28)
Изостряне на заболяването в края на седмица 32 ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^б	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^в
Медиана на времето до изостряне на заболяването	> 32 седмици	20 седмици	>32 седмици	14 седмици

^a Пед. отговори 30/50/70 по ACR в седмица 48 са били значимо по-големи от тези при пациентите, лекувани с плацебо

^б $p = 0,015$

^в $p = 0,031$

Сред тези, които са отговорили на лечението в седмица 16 ($n = 144$), педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR са се задържали в продължение на до шест години в OLE фазата при пациентите, които са приемали адалимумаб през целия период на проучването. Общо 19 участници, от които 11 в изходната възрастова група от 4 до 12 години и 8 в изходната възрастова група от 13 до 17 години, са били лекувани 6 или повече години.

Обобщените отговори са били, като цяло, по-добри, като по-малко пациенти са развили антитела при лечение с комбинацията на адалимумаб и МТХ, в сравнение със самостоятелното прилагане на Cyltezo. Вземайки предвид тези резултати, адалимумаб се препоръчва за употреба в комбинация с МТХ и като монотерапия при пациенти, при които прилагането на МТХ не е подходящо (вж. точка 4.2).

пЮИА-II

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в едно открито, многоцентрово проучване при 32 деца (2 -< 4 години или на възраст 4 и повече години, с тегло < 15 kg) с умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получавали, като единична доза чрез подкожна инжекция, 24 mg/m² телесна повърхност (body surface area, BSA) до максимум от 20 mg адалимумаб през седмица в продължение на поне 24 седмици. Повечето пациенти по време на проучването са използвали МТХ, като по-рядко се съобщава за съпътстваща употреба на кортикостероиди или нестероидни противовъзпалителни средства.

RedACR30 отговорът в седмица 12 и седмица 24 е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Делът на пациентите с RedACR50/70/90 отговор в седмица 12 и седмица 24 е съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) в седмица 24 (n = 27 от 30 пациенти), педиатричните ACR 30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фазата при пациенти, които са получавали адалимумаб през целия период. Като цяло, 20 пациенти са лекувани в продължение на 60 или повече седмици.

Артрит, свързан с ентезит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценявани в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично проучване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получават 24 mg/m² телесна повърхност (body surface area, BSA) до максимум 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m² BSA до максимум 40 mg адалимумаб през седмица подкожно за още 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на малформация или стави със загуба на подвижност плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно намаление на процента от -62,6% (медиана на процентната промяна -88,9%) при пациентите в групата с адалимумаб в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. Подобриенето в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до седмица 156 при 26-те от 31 (84%) пациенти в групата с адалимумаб, които са останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобриение във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (tender joint count, TJC), брой на подутите стави (swollen joint count, SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозирац спондилит (АС)

Ефектът на адалимумаб 40 mg през седмица е бил оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозирац спондилит (средната изходна оценка за активността на заболяването [Индекс за активност на заболяването анкилозирац спондилит по Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)] е била 6,3 при всички групи), които са имали недостатъчен отговор към стандартната терапия. Седемдесет и девет пациенти (20,1%) са били

лекувани едновременно с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикоиди. Заслепеният период е бил последван от открит период, по времето на който пациентите са получавали адалимумаб 40 mg през седмица, подкожно, в продължение на до 28 допълнителни седмици. Пациентите (n = 215, 54,7%), които не са постигнали оценка при анкилозиращ спондилит (ASAS) 20 в седмици 12, 16 или 20, са преминали преждевременно на открито лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, подкожно, и са разглеждани впоследствие като неотговорили на лечението при статистическите анализи на двойнослепия период.

При по-голямото проучване I на АС при 315 пациенти, резултатите са показали статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на анкилозиращи спондилит при пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Значим отговор е отбелязан първо в седмица 2 и е поддържан през всичките 24 седмици (Таблица 13).

Таблица 13: Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване на АС – Проучване I Намалване на признаците и симптомите

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

***, ** Статистически значимо при $p < 0,001$, $< 0,01$ за всички сравнения между адалимумаб и плацебо в седмици 2, 12 и 24.

^a Оценки при анкилозиращ спондилит

^b Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath

Пациентите, лекувани с адалимумаб, са имали статистически значимо подобрение в седмица 12, което е поддържано до седмица 24, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL).

Сходни тенденции (не всички статистически значими) са били наблюдавани и при по-малкото рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване II на АС при 82 възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с nr-axSpA. Проучването nr-axSpA I оценява пациенти с активен nr-axSpA. Проучването nr-axSpA II е проучване с прекъсване на лечението при пациенти с активен nr-axSpA, които са постигнали ремисия по време на лечение с адалимумаб в открито проучване.

Проучване nr-axSpA I

При проучването nr-axSpA I адалимумаб 40 mg през седмица е бил оценен при 185 пациенти в едно рандомизирано, 12-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен nr-axSpA (средната изходна оценка за активността на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI)] е 6,4 за пациенти, лекувани с адалимумаб и 6,5 за тези на плацебо), които са имали недостатъчен отговор или непоносимост към > 1 НСПВС или с противопоказание за НСПВС.

На изходно ниво, тридесет и три (18%) от пациентите са лекувани едновременно с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти и 146 (79%) пациенти с НСПВС. Двойнослепият период е последван от открит период, по време на който пациентите получават подкожно адалимумаб 40 mg през седмица, допълнително до 144 седмици. Резултатите в седмица 12 показват статистически значимо подобрене на признаците и симптомите на активен nr-axSpA при пациенти, лекувани с адалимумаб, в сравнение с плацебо (Таблица 14).

Таблица 14: Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване nr-axSpA I

Двойносляпо Отговор в седмица 12	Плацебо N = 94	Адалимумаб N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS частична ремисия	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{b,г,д}	-0,3	-1,0***
ASDAS неактивно заболяване	4%	24%***
hs-CRP ^{г,е,ж}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^з ЯМП Сакроилиачни стави ^{г,и}	-0,6	-3,2**
SPARCC ЯМП Гръбначен стълб ^{г,и}	-0,2	-1,8**

^a Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

^b Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath

^в Стойност на активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^г Средна промяна от изходното ниво

^д n = 91 плацебо и n = 87 адалимумаб

^е С-реактивен протеин с висока чувствителност (mg/l)

^ж n = 73 плацебо и n = 70 адалимумаб

^з Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада

^и n = 84 плацебо и адалимумаб

^и n = 82 плацебо и n = 85 адалимумаб

***, **, * Статистически значимо, съответно при $p < 0,001$, $< 0,01$ и $< 0,05$, за всички сравнения между адалимумаб и плацебо.

В откритото продължение, подобрието на признаците и симптомите е поддържано с терапия с адалимумаб до седмица 156.

Намаляване на възпалението

Значително подобрене на признаците на възпаление, измерено с hs-CRP и ЯМП на сакроилиачните стави и гръбначния стълб, е било поддържано при пациенти, лекувани с адалимумаб, съответно до седмица 156 и седмица 104.

Качество на живот и физическа активност

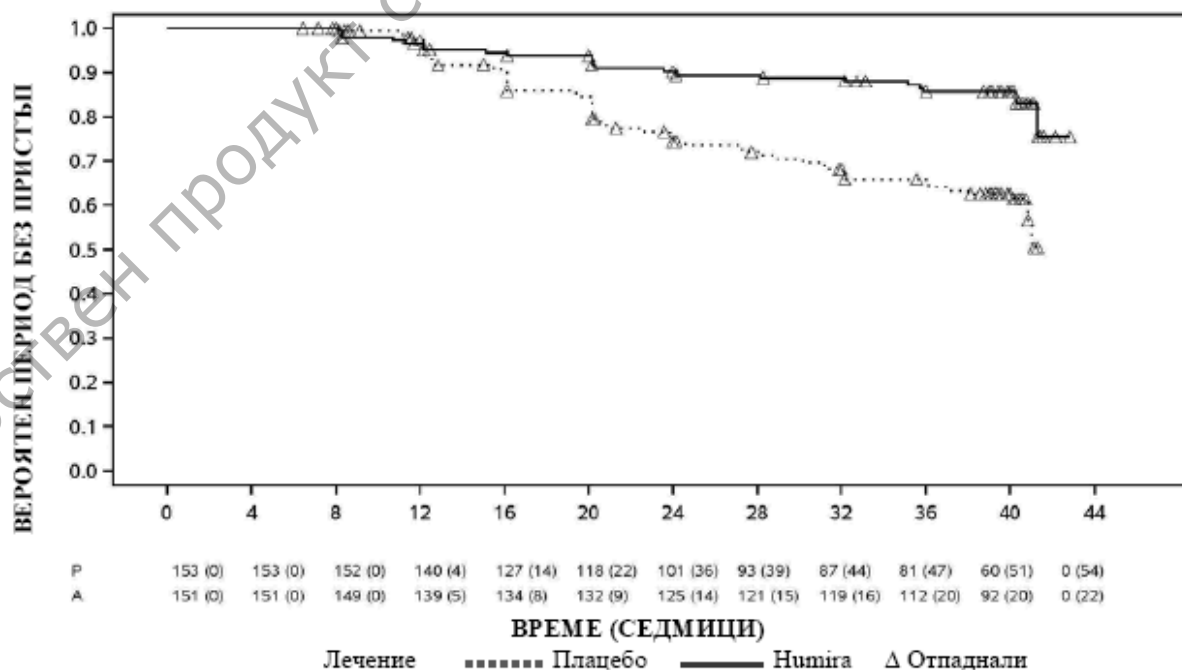
Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физическа активност са оценени с помощта на HAQ-S и SF-36 въпросници. От изходно ниво до седмица 12 адалимумаб е показал статистически значимо по-голямо подобрене в крайният скор по HAQ-S и при SF-36 резултата за физическата компонента (PCS), в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството на живот и физическата активност е било поддържано по време на открито продължение до седмица 156.

Проучване nr-axSpA II

673 пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI) е 7.0] с неадекватен отговор към ≥ 2 НСПВС или непоносимост или притивопоказания за НСПВС са включени в открития период на проучването nr-axSpA II, през което време получават адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 28 седмици. За тези пациенти има обективни доказателства за възпаление на сакроилиачните стави или гръбначния стълб, доказани с ЯМР или повишени нива на hs-CRP. Пациентите, които постигат устойчива ремисия в продължение на минимум 12 седмици (N=305) (ASDAS < 1,3 на Седмици 16, 20, 24 и 28) през открития период, в последствие са рандомизирани да получават или продължение на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица (N=152), или плацебо (N=153) за допълнителен период от 40 седмици в условията на двойно-сляп плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). На пациентите с пристъп на болестта по време на двойно-слепия период е разрешено спасително лечение с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на минимум 12 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациенти без пристъп на болестта до Седмица 68 от проучването. Пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 2.1 при две последователни посещения през период от четири седмици. По-голяма част от пациентите, приемащи адалимумаб, не получават пристъп на болестта през двойно-слепия период, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (70,4% спрямо 47,1%, $p < 0.001$) (Фигура 1).

Фигура 1: Графики по Kaplan-Meier, обобщаващи времето до настъпване на пристъп при проучване nr-axSpA II



Забележка: P = Плацебо (брой на пациенти в риск (пристъп)); A = адалимумаб (брой на пациенти в риск (пристъп)).

От 68 пациенти с пристъп в групата с прекъсване на лечението, 65 пациенти завършват 12-седмично лечение със спасително прилагане на адалимумаб, като от тях 37 (56,9%) се връщат в ремисия (ASDAS < 1,3) след 12-седмично възобновяване на лечението в открито проучване.

До Седмица 68 пациентите, получаващи продължително лечение с адалимумаб, показват статистически значимо по-голямо подобрене по отношение на признаците и симптомите на болестта – активен nr-axSpA, в сравнение с пациентите, прекъснали лечението в рамките на двойнослепия период на проучването (Таблица 15).

Таблица 15: Резултати за ефикасност при плацебо-контролиран период на проучване nr-axSpA II

Двойно-сляпо Отговор в Седмица 68	Плацебо N = 153	Адалимумаб N = 152
ASAS ^{a,б} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,б} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a частична ремисия	26,8 %	42,1%**
ASDAS ^б Неактивно заболяване	33,3 %	57,2%***
Частичен пристъп ^г	64,1 %	40,8%***

- ^a Оценка на Международно дружество по спондилоартрит
^б Изходно ниво по определение е незаслепено изходно ниво, когато пациентите имат активно заболяване.
^в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит
^г Частичен пристъп по определение е оценка по ASDAS \geq 1,3, но < 2,1 при две последователни посещения.

***, ** Статистически значими при $p < 0,001$ и $< 0,01$ съответно за всички сравнения между адалимумаб и плацебо.

Псориатичен артрит

Адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, е проучван при пациенти с умерено до тежко изразен активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания I и II на ПсА. Проучване I на ПсА с 24-седмична продължителност е обхванало 313 възрастни пациенти с недостатъчен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, от които приблизително 50% са приемали метотрексат. Проучване II на ПсА с 12-седмична продължителност е обхванало 100 пациенти с недостатъчен отговор към терапия с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти. При приключване и на двете проучвания, 383 пациенти са били включени в открито продължение на проучването, в което е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица.

Няма достатъчно доказателства за ефикасността на адалимумаб при пациенти с псориатична артропатия, наподобяваща анкилозиращ спондилит, поради малкия брой проучени пациенти.

Таблица 16: Отговори по ACR в плацебо-контролирани проучвания на псориатичен артрит (процент пациенти)

Отговор	Проучване I на ПсА		Проучване II на ПсА	
	Плацебо N = 162	Адалимумаб N = 151	Плацебо N = 49	Адалимумаб N = 151
ACR 20				
Седмица 12	14%	58%***	16%	39%*
Седмица 24	15%	57%***	неприл.	неприл.
ACR 50				
Седмица 12	4%	36%***	2%	25%***
Седмица 24	6%	39%***	неприл.	неприл.
ACR 70				
Седмица 12	1%	20%***	0%	14%*
Седмица 24	1%	23%***	неприл.	неприл.

*** p < 0,001 за всички сравнения между адалимумаб и плацебо

* p < 0,05 за всички сравнения между адалимумаб и плацебо

неприл. неприложимо

ACR отговорите при проучване I на ПсА са били сходни със и без едновременно лечение с метотрексат. ACR отговорите са поддържани при откритото продължение на проучването до 136 седмици.

В проучванията за псориатичен артрит са били оценени рентгенографските промени. Рентгенографии на ръце, китки и стъпала са направени на изходно ниво и в седмица 24 по време на двойнослепия период, когато пациентите са били на адалимумаб или плацебо, и в седмица 48, когато всички пациенти са били открито на адалимумаб. Използван е модифициран общ скор по Sharp (modified Total Sharp Score, mTSS), който включва дисталните интерфалангеални стави (т.е. не е идентичен с модифицирания общ скор по Sharp (TSS), използван за ревматоидния артрит).

Лечението с адалимумаб е намалило степента на прогресия на периферното ставно увреждане, в сравнение с лечението с плацебо, според измерената промяна от изходното ниво на mTSS (средна стойност + SD), $0,8 \pm 2,5$ в групата на плацебо (в седмица 24), в сравнение с $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) в групата на адалимумаб (в седмица 48).

При пациентите, лекувани с адалимумаб, без рентгенографска прогресия от изходното ниво до седмица 48 ($n = 102$), 84% са продължили да показват липса на рентгенографска прогресия през 144-те седмици на лечението. Пациентите, лекувани с адалимумаб, са показали статистически значимо подобрене на физическата активност, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, в седмица 24. Подобряването на физическата активност е продължило и през откритото продължение до седмица 136.

Псориазис

Безопасността и ефективността на адалимумаб са проучени при възрастни пациенти с хроничен плакетен псориазис ($\geq 10\%$ BSA засягане и Псориатична област и индекс на тежест (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са били кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучвания I и II на псориазис, са получавали предшестваща системна терапия или фототерапия. Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен плакетен псориазис в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата, които са били кандидати за системна терапия в рандомизирано двойнослепо проучване (Проучване III на псориазис).

В проучване I на псориазис (REVEAL) са оценени 1 212 пациенти в рамките на три периода на

лечение. В период А пациентите са получавали плацебо или адалимумаб при първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. След 16-седмично лечение, пациентите които са достигнали най-малко отговор 75 по PASI (PASI резултат на подобрение от най-малко 75%, спрямо изходното ниво), са включени в период Б и са получавали открито 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които са поддържали ≥ 75 отговор по PASI в седмица 33 и са били първоначално рандомизирани на активно лечение в период А, са били повторно рандомизирани в период В да получават 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо в продължение на допълнителни 19 седмици. При всички групи на лечение, средният резултат спрямо изходния скор по PASI е бил 18,9, а изходният резултат от Общата оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) е вариал в границите от "умерен" (53% от включените участници) до "тежък" (41%) и "много тежък" (6%).

Проучване II на псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите са получили плацебо, първоначална доза MTX 7,5 mg, а след това нарастващи дози до седмица 12, с максимална доза 25 mg, или първоначална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (една седмица след първоначалната доза) за 16 седмици. Няма налични данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16 седмици на лечение. При пациентите, получаващи MTX, които са постигнали \geq PASI 50 отговор в седмица 8 и/или 12, не е допуснато понататъшно увеличаване на дозата. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният скор по PASI е бил 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво е вариал от "лек" (< 1%) до "умерен" (48%) до "тежък" (46%) до "много тежък" (6%).

Пациентите, участващи във всички проучвания фаза 2 и фаза 3 на псориазис, са били оценени като подходящи за включване в откритото продължение на проучването, при което са получавали адалимумаб най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II на псориазис, първична крайна точка е бил процентът пациенти, които са достигнали отговор 75 по PASI от изходното ниво в седмица 16 (вж. Таблици 17 и 18).

Таблица 17: Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати за ефикасност в седмица 16

	Плацебо N = 398 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 814 n (%)
\geq PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: отчетлив /минимален	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Процент на пациентите, достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой

^b $p < 0,001$ адалимумаб спрямо плацебо

Таблица 18: Ps Проучване II (CHAMPION) - Резултати за ефикасност в седмица 16

	Плацебо N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 108 n (%)
\geq PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{b, r}
PGA: отчетлив /минимален	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ адалимумаб спрямо плацебо

^b $p < 0,001$ адалимумаб спрямо метотрексат

^r $p < 0,01$ адалимумаб спрямо плацебо

^r $p < 0,05$ адалимумаб спрямо метотрексат

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо в седмица 33, в сравнение с 5% продължили на

адалимумаб, $p < 0,001$, са показали “загуба на задоволителен отговор” (PASI резултат след седмица 33 и след това или преди седмица 52, достигнал до $< \text{PASI } 50$ отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6 точки увеличение на PASI резултата, съотнесен към седмица 33). От пациентите, които са загубили задоволителния отговор след повторното рандомизиране на плацебо и след това са били включени в откритото продължение на проучването, 38% (25/26) и 55% (36/66) са достигнали отново отговор 75 по PASI, съответно след 12 и 24 седмици на възобновено лечение.

Общо 233 пациенти с отговор 75 по PASI 75 в седмица 16 и седмица 33 са получили продължително лечение с адалимумаб за 52 седмици в проучване I на псориазис и са продължили адалимумаб в откритото продължение на проучването. Отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 74,7% и 59,0%, след допълнително 108-седмично открито лечение (общо 160 седмици). В един анализ, при който всички пациенти, отпаднали от проучването поради нежелани лекарствени реакции или липса на ефикасност, или чиято доза е повишена, са били разглеждани за такива без отговор, отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 69,6% и 55,7%, след допълнително 108-седмично открито лечение (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в открито продължение на проучването за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA “умерено” или по-лошо) приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не е получил ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са участвали в периода на възобновяване на лечението имат PGA отговор “отчетлив” или “минимален” след 16-седмично възобновено лечение, независимо от това дали са имали релапс по време на периода на прекратяване на лечението (съответно 69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] за пациентите с релапс и тези без релапс, в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

Значителни подобрения от изходното ниво в седмица 16, в сравнение с плацебо (Проучване I и II) и MTX (Проучване II), са били демонстрирани в резултатите от Дерматологичния индекс за качеството на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI). В Проучване I, обобщените резултати на подобренията във физическия и психологичния компонент от SF-36, са били също значителни, в сравнение с плацебо.

В откритото продължение на проучването при пациенти, чиято доза е повишена от 40 mg през седмица до 40 mg всяка седмица поради PASI отговор под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от пациентите са достигнали отговор 75 по PASI съответно в седмици 12 и 24.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 72 пациенти с умерен до тежък хроничен плакатен псориазис в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получили първоначална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (започвайки една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 16 седмици. В седмица 16 статистически значимо по-голям процент от пациентите, получили адалимумаб, са достигнали „чист“ или „почти чист“ PGA отговор за ръцете и/или стъпалата, в сравнение с пациенти, получили плацебо (30,6% спрямо 4,3%, съответно [$P = 0,014$]).

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (започвайки една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифицирания индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете

(Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж. Таблица 19). Адалимумаб показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата ($BSA \geq 10\%$ (60% от пациентите) и $BSA < 10\%$ и $\geq 5\%$ (40% от пациентите)).

Таблица 19: Ps Проучване IV - Резултати за ефикасност в седмица 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16 Плацебо-контролирано		Седмица 26 Плацебо-контролирано		Седмица 52 Открито
	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F чисто/минимално и \geq 2-степен на подобрене (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете, NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, адалимумаб спрямо плацебо

Пациенти, лекувани с адалимумаб са показали статистически значимо подобрене на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен плакатен псориазис (определен по PGA със засягане ≥ 4 или $> 20\%$ BSA, или засягане $> 10\%$ BSA с много плътни лезии, или по PASI ≥ 20 , или ≥ 10 с клинично значимо засягане на лицето, гениталиите или ръцете/ стъпалата), който се контролира недостатъчно с локална терапия и хелиотерапия или фототерапия.

Пациентите получават адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица (до 40 mg), 0,4 mg/kg през седмица (до 20 mg) или метотрексат 0,1-0,4 mg/kg седмично (до 25 mg). В седмица 16 повече пациенти, рандомизирани за получаване на адалимумаб 0,8 mg/kg, имат положителни отговори за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото болните, рандомизирани да получават 0,4 mg/kg през седмица или МТХ.

Таблица 20: Резултати за ефикасност при плакатен псориазис при педиатрични пациенти в седмица 16

	МТХ ^a N = 37	Адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Чисто/минимално ^b	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a МТХ = метотрексат

^b $P = 0,027$, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо МТХ

^b $P = 0,083$, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо МТХ

Пациентите които достигат PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“, се оттеглят от лечението до 36 седмици и се проследяват за загуба на контрол на заболяването (т.е. влошаване на PGA с

най-малко 2 степени). Пациентите са лекувани след това с адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица в продължение на още 16 седмици, като честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение, е подобна на тази през предшестващия двойнослеп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 участници) и PGA „чисто“ или „минимално“ при 52,6% (10 от 19 участници).

В открития период на проучването отговорите PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ се поддържат до още 52 седмици без нови находки, свързани с безопасността.

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно открито продължение на проучването при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост, противопоказание или недостатъчен отговор на най-малко 3-месечен пробен период на системна терапия с антибиотици. Пациентите в ГХ-I и ГХ-II са имали заболяване в стадий II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

Проучването ГХ-I (PIONEER I) оценява 307 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. Едновременната употреба на антибиотици не е била разрешена по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават адалимумаб 40 mg всяка седмица в период В.

Проучване ГХ-II (PIONEER II) оценява 326 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. 19,3% от пациентите са продължили изходната перорална антибиотична терапия по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават плацебо за период В.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, са били подходящи за участие в открито продължение на проучването, в което адалимумаб 40 mg се е прилагало всяка седмица. Средната експозиция в цялата популация на лечение с адалимумаб е била 762 дни. По време на всичките три проучвания пациентите са прилагали всеки ден локално антисептично измиване.

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителни лезии и предотвратяването на влошаването на абсцесите и на дренирането на фистулите са оценени с използването на Клиничен отговор при гноен хидраденит (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; поне 50% намаление на общия брой абсцеси и възпалителни възли, без увеличение на броя на абсцесите и без увеличение на броя на дренираните фистули спрямо изходните стойности). Намаляването на свързаната с ГХ кожна болка е оценено с помощта на Числова оценъчна скала при пациенти, които са влезли в проучването с начална изходна оценка от 3 или повече по скала от 11 точки.

Значително по-голям процент от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с тези на плацебо, са постигнали HiSCR в седмица 12. Значително по-голям процент от пациентите в проучване ГХ-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХ кожна болка в седмица 12 (вж. Таблица 21). Пациентите, лекувани с адалимумаб, са имали значително

намален риск от изостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 21: Резултати за ефикасност в седмица 12, проучвания ГХ I и II

	Проучване ГХ I		Проучване ГХ II	
	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично
Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%***)
≥ 30% намаляване на кожната болка ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%***)

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, адалимумаб в сравнение с плацебо

^a Сред всички рандомизирани пациенти.

^b Сред пациенти с изходна оценка на свързаната с ГХ кожна болка ≥ 3 , на базата на Числова оценъчна скала 0 - 10; 0 = без кожна болка, 10 = възможно най-лошата кожна болка.

Лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица значително намалява риска от влошаване на абсцесите и дрениране на фистулите. Приблизително два пъти повече е дялът на пациентите в плацебо групата през първите 12 седмици на проучванията ГХ-I и ГХ-II в сравнение с тези в групата на адалимумаб, които са имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% срещу 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0% спрямо 13,9%).

В седмица 12 е било демонстрирано по-голямо подобрение от изходното ниво в сравнение с плацебо в специфичното за кожата, свързано със здравословното състояние качество на живот, измерено чрез Дерматологичния индекс на качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI; проучвания ГХ-I и ГХ-II), в общата удовлетвореност на пациента от медикаментозно лечение, измерена чрез Въпросника за удовлетворение от лечението с медикаменти (Treatment Satisfaction Questionnaire - medication, TSQM; проучвания ГХ-I и ГХ-II), и във физическото здраве, измерено чрез обобщената оценка на физическата компонента на SF-36 (проучване ГХ-I).

При пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg веднъж седмично в седмица 12 процентът на HiSCR в седмица 36 е по-висок при пациентите, които продължават ежеседмично адалимумаб, отколкото при пациенти, при които честотата на приложение е била намалена до през седмица или при които лечението е прекратено (вж. Таблица 22).

Таблица 22: Дял на пациентите^a, постигнали HiSCR^b в седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията от един път седмично адалимумаб в седмица 12

	Плацебо (прекръпяване на лечението) N = 73	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 70	Адалимумаб 40 mg седмично N = 70
Седмица 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Седмица 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично след 12 седмици на лечение.

^b Пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или за липса на подобрение, са задължени да прекратят проучванията и са считани за неотговорили на лечението.

Сред пациентите, които са имали поне частичен отговор в седмица 12 и които са получавали непрекъсната седмична терапия с адалимумаб, процентът на HiSCR в седмица 48 е 68,3%, а в седмица 96 65,1%. При по-дългосрочното лечение с адалимумаб 40 mg седмично в продължение на 96 седмици не са установени други находки, свързани с безопасността.

Сред пациентите, чието лечение с адалимумаб е било прекратено в седмица 12 на проучванията

ГХ-I и ГХ-II, процентът на HiSCR 12 седмици след повторно започване на лечение с адалимумаб 40 mg веднъж седмично се връща до нива, сходни с наблюдаваните преди прекратяването му (56,0%).

Гноен хидраденит при юноши

Няма клинични проучвания с адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с ГХ. Ефикасността на адалимумаб за лечение на юноши с ГХ се предполага въз основа на доказаната ефикасност и връзката експозиция-отговор при възрастни пациенти с ГХ и на вероятността ходът на заболяването, патофизиологията и лекарствените ефекти да са по същество подобни на тези при възрастни, при същите нива на експозиция. Безопасността на препоръчителната доза адалимумаб в популацията на юношите с ГХ се основава на профила на безопасност при другите показания на адалимумаб както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които са на лечение с подобни или по-често прилагани дози (вж. точка 5.2).

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Допускани са съпътстващи постоянни дози аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават най-малко едно от тези лекарства.

Индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I на CD (CLASSIC I) и проучване II на CD (GAIN). В проучване I на CD, 299 нелекувани с TNF-антагонист пациенти са рандомизирани в една от четирите терапевтични групи; плацебо в седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2, и 40 mg в седмица 0 и 20 mg в седмица 2. В проучване II на CD, 325 пациенти, които са загубили отговора или имат непоносимост към инфликсимаб, са рандомизирани да получават или 160 mg адалимумаб в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, или плацебо в седмици 0 и 2. Първично неотговорилите са изключени от проучванията и следователно тези пациенти не са оценявани след това.

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получили открито 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2. В седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg през седмица, 40 mg седмично, или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (намаляване на CDAI ≥ 70) в седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в седмица 4. Постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите е разрешено след седмица 8.

В Таблица 23 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 23: Индукция на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Проучване I на CD: пациенти, неприятели инфликсимаб			Проучване II на CD: пациенти, предходно приятели инфликсимаб	
	Плацебо N = 74	Адалимумаб 80/40 mg N = 75	Адалимумаб 160/80 mg N = 76	Плацебо N = 166	Адалимумаб 160/80 mg N = 159
Седмица 4					
Клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*
Клиничен отговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Всички p-стойности са двоевни сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

* p < 0,001

** p < 0,01

Сходни честоти на ремисиите са наблюдавани за водещите до индукция схеми на прилагане от 160/80 mg и 80/40 mg до седмица 8, а нежеланите събития са наблюдавани по-често в групата, приемала 160/80 mg.

В седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в Таблица 24. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

Свързаните със заболяването хоспитализации и хирургически намеси са статистически значимо по-малко при адалимумаб, в сравнение с плацебо в седмица 56.

Таблица 24: Поддържане на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Плацебо	40 mg адалимумаб през седмица	40 mg адалимумаб седмично
Седмица 26	N = 170	N = 172	N = 157
Клинична ремисия	17%	40%*	47%*
Клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	N = 170	N = 172	N = 157
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 за двоевните сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

** p < 0,02 за двоевните сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

Сред пациентите, които нямат отговор в седмица 4, 43% от пациентите на поддържащо лечение с адалимумаб отговарят до седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до седмица 4, има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

117 от 276 пациенти от проучване I на CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. Съответно

88 и 189 пациенти са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия. Клиничният отговор (CR-100) е задържан, съответно при 102 и 233 пациенти.

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрение в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато в седмица 4 при пациентите, рандомизирани на адалимумаб 80/40 mg и 160/80 mg, в сравнение с плацебо, както и в седмици 26 и 56 на проучване III на CD при групите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с групата на плацебо.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Адалимумаб е оценен в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на индукционно и поддържащо лечение с дози, в зависимост от телесното тегло (< 40 kg или ≥ 40 kg) при 192 педиатрични пациенти на възраст между 6 и 17 години (включително), с умерена до тежка болест на Crohn (CD), определена като индекс на активността на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) със скор > 30. При пациентите е трябвало да липсва отговор към конвенционалната терапия (включително кортикостероиди и/или имуномодулатор) за CD. Също така, пациентите може вече да са загубили отговор или да имат непоносимост към инфликсимаб.

Всички пациенти получават открито индукционно лечение при доза въз основа на изходното си телесно тегло: 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2 за пациенти ≥ 40 kg и съответно 80 mg и 40 mg за пациенти < 40 kg.

В седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1 въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза, или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в Таблица 25.

Таблица 25: Поддържаща схема

Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия в седмица 26, определена като PCDAI скор ≤ 10.

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в Таблица 26. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в Таблица 27.

Таблица 26: Педиатрично проучване на CD - PCDAI Клинична ремисия и отговор

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица n = 93	Ниска доза 20/10 mg през седмица n = 95	P стойност*
Седмица 26			
Клинична ремисия	38,7%	28,4%	0,075
Клиничен отговор	59,1%	48,4%	0,073
Седмица 52			
Клинична ремисия	33,3%	23,2%	0,100
Клиничен отговор	41,9%	28,4%	0,038

* p-стойност за стандартната доза спрямо ниската доза

Таблица 27: Педиатрично проучване на CD - прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	P стойност ¹
Прекратили кортикостероидите	N = 33	N = 38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N = 60	N = 57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N = 15	N = 21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p стойност за стандартната доза спрямо ниската доза.

² Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор

³ определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрене) от изходно ниво до седмица 26 и 52 е наблюдавано в индекса на телесната маса и скоростта на растеж и за двете терапевтични групи.

Статистически и клинично значимо подобрене от изходното ниво е било също наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n = 100) от педиатричното проучване на CD са продължили в дългосрочно, открито продължение на проучването. След 5-годишна терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от останалите в проучването 50 пациенти са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите — с клиничен отговор според PCDAI.

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подрезултат от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

При проучване UC-I, 390 пациенти, които не са получавали лечение с TNF-антагонисти, са рандомизирани на плацебо в седмици 0 и 2, на 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвано от 80 mg адалимумаб в седмица 2, или на 80 mg адалимумаб в седмица 0, последвано от 40 mg в седмица 2. След седмица 2, пациентите и в двете рамена на адалимумаб са получавали 40 mg

през седмица. Клиничната ремисия (дефинирана като скор по Mayo ≤ 2 , без подрезултат > 1) е била оценена в седмица 8.

В проучване UC-II, 248 пациенти са получавали 160 mg адалимумаб в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и 40 mg през седмица след това, и 246 пациенти са получавали плацебо. Като клинични резултати са оценени влизането в ремисия в седмица 8 и поддържането на ремисия в седмица 52.

Пациентите, започнали със 160/80 mg адалимумаб, са достигнали клинична ремисия в седмица 8 в статистически значително по-високи проценти, в сравнение с плацебо, в проучване UC-I (съответно 18% спрямо 9%, $p = 0,031$) и проучване UC-II (съответно 17% спрямо 9%, $p = 0,019$). В проучване UC-II, сред лекуваните с адалимумаб, които са в ремисия в седмица 8, 21/41 (51%) са в ремисия и в седмица 52.

Резултатите от общата популация при проучването UC-II са показани в Таблица 28.

Таблица 28: Отговор, ремисия и оздравяване на лигавиците в проучване UC-II (процент пациенти)

	Плацебо	Адалимумаб 40 mg през седмица
Седмица 52	N = 246	N = 248
Клиничен отговор	18%	30%*
Клинична ремисия	9%	17%*
Заздравяване на лигавиците	15%	25%*
Пациенти в ремисия без стероиди ≥ 90 дни ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е скор по Mayo ≤ 2 , без субскор > 1 ;

Клиничният отговор представлява понижение спрямо изходното ниво на скор по Mayo с ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ плюс понижение на субскора за ректално кървене [RBS] ≥ 1 или абсолютен RBS, равен на 0 или 1;

* $p < 0,05$ за двоедно сравнение на процентите на адалимумаб спрямо плацебо

** $p < 0,001$ за двоедно сравнение на процентите на адалимумаб спрямо плацебо

^a От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор в седмица 8, 47% са имали отговор, 29% са били в ремисия, 41% са показали заздравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди ≥ 90 дни в седмица 52.

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са били с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия с инфликсимаб. Ефикасността на адалимумаб при тези пациенти е била намалена, в сравнение с тази при пациенти, които не са получавали анти-TNF терапия. Сред пациентите, с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия, ремисия в седмица 52 е достигната от 3% от пациентите на плацебо и 10% от тези на адалимумаб.

Пациентите от проучванията UC-I и UC-II са имали възможност да продължат в открито продължение на проучването (UC III). След тригодишна терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да са в клинична ремисия според частичния скор по Mayo.

Честота на хоспитализация

По време на 52-седмичните проучвания UC-I и UC-II са наблюдавани по-ниски честоти на хоспитализация, без значение от причината, както и хоспитализации, свързани с UC за рамото на адалимумаб в сравнение с рамото на плацебо. Броят на хоспитализации, без значение от причината, в групата, приемаща адалимумаб, е 0,18 на пациентогодина в сравнение с 0,26 на пациентогодина при групата, приемаща плацебо, а броят хоспитализации, свързани с UC, е съответно 0,12 на пациентогодина и 0,22 на пациентогодина.

Качество на живот

В проучване UC-II лечението с адалимумаб е довело до подобрения в скората по въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ).

Увеит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или адалимумаб в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Разрешени са били съпътстващи стабилни дози от един небиологичен имunosупресор.

Проучване UV I оценява 217 пациенти с активен увеит, въпреки лечение с кортикостероиди (перорално приеман преднизон, в доза 10 до 60 mg дневно). Всички пациенти са получили 2-седмична стандартна доза преднизон 60 mg дневно при включване в проучването, последвана от задължителен график на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ хронично лечение с кортикостероиди (перорален преднизон, 10 до 35 mg дневно) на изходно ниво, за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите са подложени на задължителен график на намаляване на дозата, с пълно спиране на кортикостероидното лечение до седмица 19.

Първичната крайна точка на ефикасност при двете проучвания е „времето до неуспех от лечението“. Неуспехът от лечението се определя като многокомпонентен резултат, базиран на възпалителни хориоретинални и/или възпалителни ретинални съдови лезии, клетъчен клас на предна камера (anterior chamber, AC), степен на мътност на стъкловидното тяло (vitreous haze, VH) и най-добре коригираната зрителна острота (best corrected visual acuity, BCVA).

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. Таблица 29). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. Фигура 2).

Таблица 29: Време до неуспех от лечението при проучвания UV I и UV II

Анализ Лечение	N	Неуспех N (%)	Средно време до неуспех (месеци)	KP ^a	ДИ 95% за KP ^a	p-стойност ^b
Време до неуспех от лечението във или след седмица 6 в проучване UV I						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Адалимумаб	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Време до неуспех от лечението във или след седмица 2 в проучване UV II						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Адалимумаб	115	45 (39,1)	NE ^b	0,57	0,39, 0,84	0,004

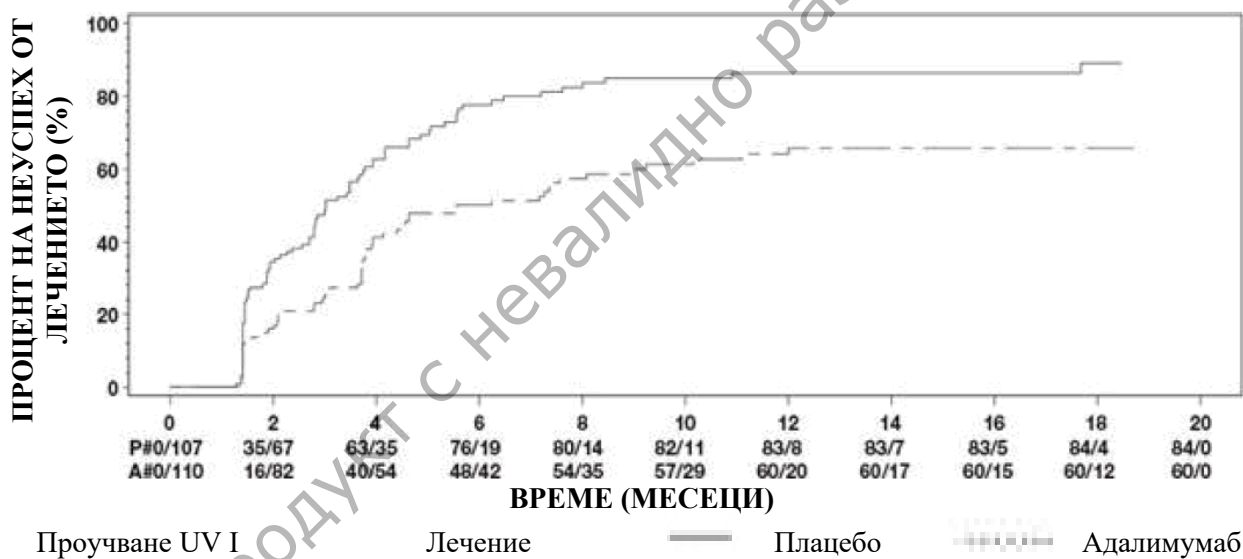
Забележка: Неуспех от лечението във или след седмица 6 (проучване UV I) или във, или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

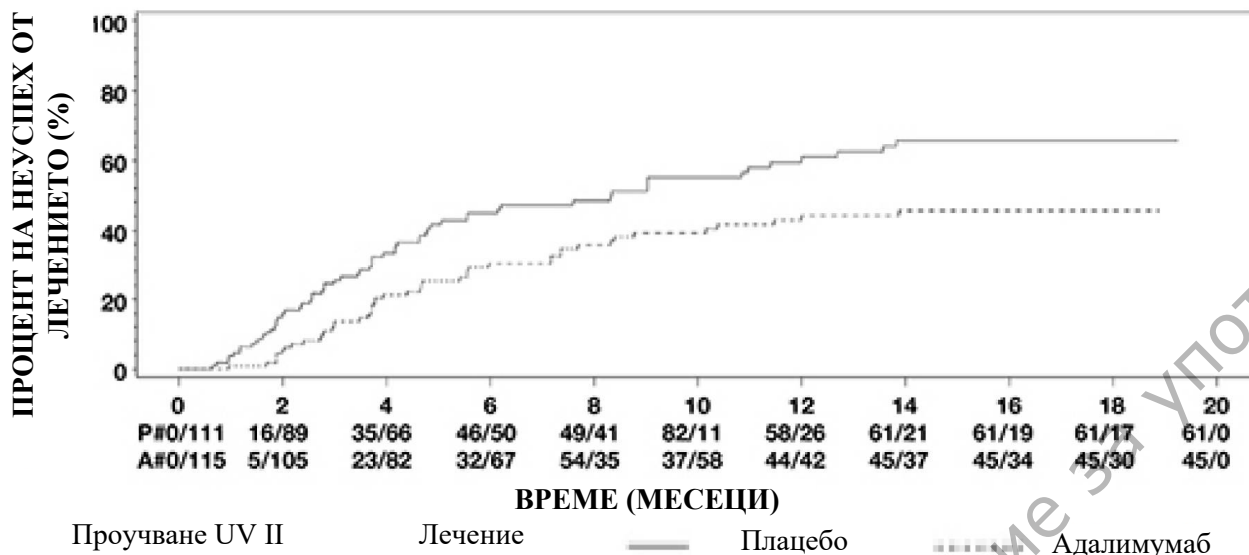
^a KP (коэффициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

^b Двустранна P-стойност от log-rank тест.

^b NE = не може да се определи. По-малко от половината от рисковите участници са имали събитие.

Фигура 2: Криви наKaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението във или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)





Забележка: R# = Плацебо (брой събития/брой в риск); A# = адалимумаб (брой събития/брой в риск).

При проучване UV I са наблюдавани статистически значими разлики в полза на адалимумаб в сравнение с плацебо за всеки компонент на терапевтичния неуспех. При проучване UV II са наблюдавани статистически значими разлики само по отношение на зрителната острота, а останалите компоненти, като цифри, са в полза на адалимумаб.

От 417 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 46 пациента се считат за неподходящи за участие (напр. развили са вторични усложнения на диабетната ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 371 пациенти, 276 годни за оценка пациенти са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 222 (80,4%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, AC клетки степен $\leq 0,5+$, VH степен $\leq 0,5+$), които приемат кортикостероид с доза $\leq 7,5$ mg дневно и 184 (66,7%) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява, или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,4% от очите на седмица 78. Сред пациентите, които прекратяват участието си преди седмица 78, 11% са прекратили поради нежелани събития, а 5% – поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

Отчетените от пациентите резултати по отношение на функции, свързани със зрението, са измерени с помощта на NEI VFQ-25 и в двете клинични проучвания. Адалимумаб има числено превъзходство в по-голямата част от междинните резултати, със статистически значими средни разлики за общо зрение, болка в окото, близко виждане, психично здраве и общ резултат в проучването UV I, както и за общо зрение и психично здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението, не са с числено превъзходство в полза на адалимумаб по отношение на цветното виждане в проучването UV I, както и за цветното виждане, периферното зрение и близкото виждане в проучването UV II.

Увеит при педиатрични пациенти

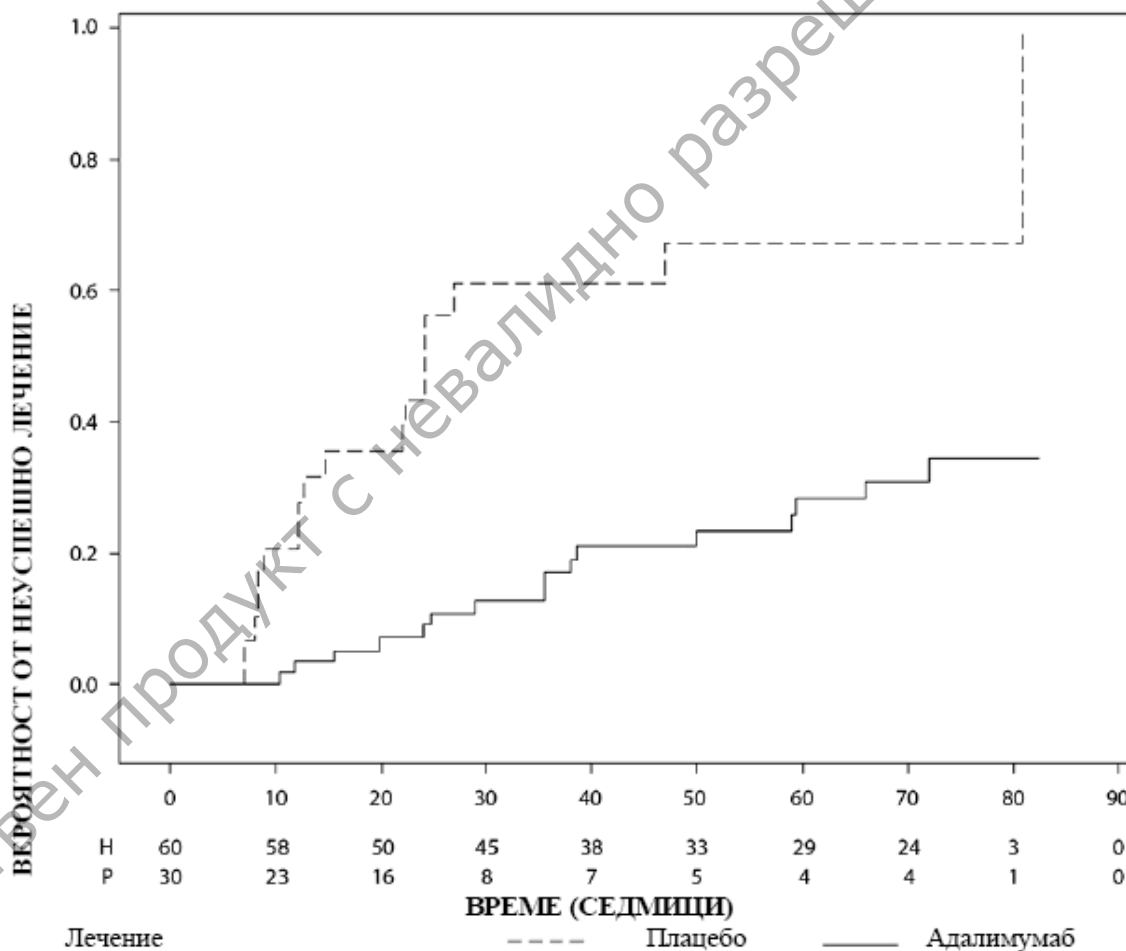
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

Първичната крайна точка е "времето до неуспех от лечението". Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрение с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарства и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 3, $P < 0.0001$ от log rank тест). Средното време до неуспех от лечението е 24,1 седмици при пациенти, лекувани с плацебо, докато средното време до неуспех от лечението не е било възможно да се оцени за пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко от половината от тези пациенти са имали неуспех от лечението. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коэффициент на риска = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Забележка: Р = плацебо (брой в риск); Н = АДАЛИМУМАБ (брой в риск).

Имуногенност

По време на лечението с адалимумаб може да се развият анти-адалимумаб антитела. Образоването на анти-адалимумаб антитела се свързва с повишения клирънс и намалената ефикасност на адалимумаб. Няма явна взаимовръзка между наличието на анти-адалимумаб антитела и възникването на нежелани събития.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с адалимумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на единична доза 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза 40 mg, е била 64%. След приложение на единични дози, вариращи от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е вариал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средния полуживот в терминална фаза е бил около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е вариала от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в равновесното състояние са били около 5 $\mu\text{g/ml}$ (без съпътстващо приложение на метотрексат) и съответно 8 до 9 $\mu\text{g/ml}$ (при съпътстващо приложение на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в равновесното състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

След подкожно приложение на 24 mg/m^2 (до максимум от 40 mg) през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) на възраст 4 до 17 години средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в равновесно състояние (измерени от седмица 20 до 48) са били $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (47,7% CV) при съпътстващо приложение на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до < 4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло < 15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m^2 , средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в равновесно състояние са били $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) при съпътстващо приложение на метотрексат.

След приложението на 24 mg/m^2 (до максимум 40 mg) подкожно през седмица на пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години, средните минимални стационарни серумни концентрации на адалимумаб (стойности, измерени в седмица 24) са $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ при съпътстващо приложение на метотрексат.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, средната (\pm SD) равновесна минимална концентрация в Седмица 68 е била $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$.

При възрастни пациенти с псориазис, средната най-ниска концентрация в стационарното състояние е била 5 $\mu\text{g/ml}$ по време на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица, прилаган като монотерапия.

След приложението на 0,8 mg/kg (до максимално 40 mg) подкожно през седмица на педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис средната \pm SD равновесна минимална

концентрация на адалимумаб е приблизително $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79% CV).

При възрастни пациенти с гноен хидраденит дозата от 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвана от 80 mg в седмица 2, постига минимални концентрации на адалимумаб в серума от приблизително $7-8 \mu\text{g/ml}$ в седмица 2 и седмица 4. Средните най-ниски концентрации в равновесно състояние от седмица 12 до седмица 36 са приблизително 8 до $10 \mu\text{g/ml}$ по време на лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица.

Експозицията на адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с ГХ се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Препоръчителната схема на прилагане при ГХ в юношеска възраст е 40 mg през седмица. Тъй като експозицията на адалимумаб може да се повлияе от телесната маса, юноши с по-високо телесно тегло и недостатъчен отговор могат да се възползват от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза 80 mg адалимумаб в седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб в седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително $5,5 \mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. Натоварваща доза 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб в седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително $12 \mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около $7 \mu\text{g/ml}$.

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност ($\pm\text{SD}$) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в седмица 4 са $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $< 40 \text{ kg}$ (80/40 mg).

За пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности ($\pm\text{SD}$) на най-ниските концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ за групата на стандартна доза и $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане през седмица до схема на прилагане всяка седмица, средните ($\pm\text{SD}$) серумни концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, седмично) и $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, седмично).

При пациенти с улцерозен колит натоварваща доза 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб в седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително $12 \mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. При пациенти с улцерозен колит, приемали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около $8 \mu\text{g/ml}$.

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза 80 mg адалимумаб в седмица 0, следвана от 40 mg адалимумаб през седмица, започвайки от седмица 1, води до средни, равновесни концентрации от приблизително 8 до $10 \mu\text{g/ml}$.

Експозицията на адалимумаб при пациенти с педиатричен увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с

ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца под 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция.

С помощта на популационно фармакокинетично и фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация е прогнозирано, че експозицията на адалимумаб и ефикасността при пациенти, лекувани с 80 mg през седмица, са сравними с тези при пациенти, приемали 40 mg всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, БК или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с БК).

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA), е установена връзка експозиция-отговор между плазмените концентрации и PedACR 50 отговора. Установената плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50) е 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% ДИ 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен плакетен псориазис е установена съответно за PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално". PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално" нарастват с нарастването на концентрациите на адалимумаб, и двата при сходна установена EC50 приблизително 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (съответно 95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, разкриват тенденция за явно по-висок клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране на разликите за телесно тегло се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (ААА).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Адалимумаб не е бил проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучванията за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

При макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното/перинаталното развитие в дози 0,30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група), което не е установило вредности за плода, дължащи се на адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени нито проучвания за канцерогенност на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина
Трехалоза дихидрат
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C- 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка/предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Единична предварително напълнената спринцовка/предварително напълнена писалка Cyltezo може да се съхранява при температура до максимум 25°C за период до 14 дни. Предварително напълнената спринцовката/предварително напълнената писалка трябва да се предпазва от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 14-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (стъкло тип I) с глава на буталото (бутилова гума) и игла с капачка (външната част е направена от пластичен материал, а вътрешната част от еластомер, съдържащ латекс).

Опаковки с:

- 1 предварително напълнена спринцовка (0,8 ml стерилен разтвор) в блистер, с 2 тампона, напоени със спирт.
- 2 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор), всяка в блистер, с 2 тампона, напоени със спирт.
- 4 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор), всяка в блистер, с 4 тампона, напоени със спирт.
- 6 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор), всяка в блистер, с 6 тампона, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба от пациента, съдържаща предварително напълнена спринцовка. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип I с глава на буталото (бутилова гума) и игла с капачка (външната част е направена от пластичен материал, а вътрешната част от еластомер, съдържащ латекс).

Опаковки с:

- 1 предварително напълнена писалка (0,8 ml стерилен разтвор) в блистер, с 2 тампона, напоени със спирт.
- 2 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор), всяка в блистер, с 2 тампона, напоени със спирт.
- 4 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор), всяка в блистер, с 4 тампона, напоени със спирт.
- 6 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор), всяка в блистер, с 6 тампона, напоени със спирт.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/17/1240/001
EU/1/17/1240/002
EU/1/17/1240/003
EU/1/17/1240/004

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/17/1240/005
EU/1/17/1240/006
EU/1/17/1240/007
EU/1/17/1240/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 ноември 2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
Съединени щати

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
ГЕРМАНИЯ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди Sulytezo да бъде пуснат на пазара във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националните компетентни органи съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, условията на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ ще гарантира, че във всяка държава членка, в която се предлага Syltezo, на всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Syltezo, е предоставен следният обучителен пакет:

- Обучителен материал за лекаря
- Информация за пациента

Обучителният материалите за лекаря трябва да съдържа:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти
- Сигнална карта на пациента

Ръководството за медицинските специалисти ще съдържа следните ключови елементи:

- Съответна информация относно съображенията за безопасност, свързани със сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, застойна сърдечна недостатъчност, демиелинизиращи заболявания, злокачествени заболявания, към които трябва да бъдат насочени допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум (напр. сериозност, тежест, честота, време на поява, обратимост на нежеланите реакции, ако е приложимо).

Сигналната карта на пациента ще съдържа следните ключови послания:

- Предупредително послание за медицинските специалисти, които лекуват пациента по всяко време, включително в условия на спешност, че пациентът използва Syltezo.
- Че лечението със Syltezo може да повиши потенциалния риск от сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, застойна сърдечна недостатъчност, демиелинизиращи заболявания и злокачествени заболявания.
- Признаци и симптоми, свързани със съображенията за безопасност, и кога трябва да се обърне към медицински специалист.
- Данни за контакт на предписващия лекар.

Информационният пакет за пациента трябва да включва:

Листовка с информация за пациента

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, трехалоза дихидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции. Предпазителят на иглата на спринцовката съдържа естествен каучук (латекс). За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

- 1 предварително напълнена спринцовка
- 2 тампона, напоени със спирт
- 2 предварително напълнени спринцовки
- 2 тампона, напоени със спирт
- 4 предварително напълнени спринцовки
- 4 тампона, напоени със спирт
- 6 предварително напълнени спринцовки
- 6 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Съхранявайте спринцовки в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1240/001 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/17/1240/002 2 предварително напълнени спринцовки
EU/1/17/1240/003 4 предварително напълнени спринцовки
EU/1/17/1240/004 6 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cyltezo

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация за условията на съхранение.
Само за еднократно приложение

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Cyltezo 40 mg инжекция
адалимумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, трехалоза дихидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции. Предпазителят на иглата на спринцовката съдържа естествен каучук (латекс). За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

- 1 предварително напълнена писалка
- 2 тампона, напоени със спирт
- 2 предварително напълнени писалки
- 2 тампона, напоени със спирт
- 4 предварително напълнени писалки
- 4 тампона, напоени със спирт
- 6 предварително напълнени писалки
- 6 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1240/005 1 предварително напълнена писалка
EU/1/17/1240/006 2 предварително напълнени писалки
EU/1/17/1240/007 4 предварително напълнени писалки
EU/1/17/1240/008 6 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cyltezo

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация за условията на съхранение.
Само за еднократно приложение

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Cyltezo 40 mg инжекция
адалимумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Адалимумаб (Adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също Сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да започнете да прилагате Cyltezo и по време на лечението със Cyltezo. Съхранявайте тази сигнална карта на пациента у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cyltezo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Cyltezo
3. Как да използвате Cyltezo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cyltezo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Cyltezo и за какво се използва

Cyltezo съдържа активното вещество адалимумаб - лекарство, което действа върху имунната система (защита) на Вашия организъм.

Cyltezo е предназначен за лечението на описаните по-долу възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Псориазис
- Гноен хидраденит
- Болестта на Крон
- Улцерозен колит и
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Cyltezo, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се прикрепват към специфична мишена.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е наличен в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Като се прикрепва към TNF α , Cyltezo намалява процеса на възпаление при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Cyltezo се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде назначен Cyltezo за лечение на ревматоидния артрит.

Cyltezo може да се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Cyltezo може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Обикновено Cyltezo се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар смята, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Cyltezo може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания на ставите, които обикновено се появяват за първи път в детството.

Cyltezo се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално може на пациентите да бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде назначен Cyltezo за лечение на техния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

Cyltezo се използва за лечение на анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде прилаган Cyltezo.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Cyltezo се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Cyltezo може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Плакатен псориазис при възрастни и деца

Плакатният псориазис е възпалително заболяване на кожата, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокъта от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Cyltezo се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни. Cyltezo се използва също и за лечение на тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. Той най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Cyltezo се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни и юноши над 12-годишна възраст.

Cyltezo може да намали броя на възлите и абсцесите, които имате, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде прилаган Cyltezo.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Адалimumаб се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде назначен Cyltezo за намаляване на признаците и симптомите на болестта на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата.

Cyltezo се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде прилаган Cyltezo.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Cyltezo действа, като намалява това възпаление.

Cyltezo се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца на възраст, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в

окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле).

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Cyltezo

Не използвайте Cyltezo

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”). Важно е да уведомите Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Cyltezo

Алергична реакция

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Cyltezo и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекция

- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Cyltezo. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението със Cyltezo можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функциите на белите Ви дробове са нарушени. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система) и сепсис (отравяне на кръвта). В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да уведомите Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Cyltezo.

Туберкулоза

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение със адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението със Cyltezo. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата сигнална карта на пациента. Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от туберкулоза или ако сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно уведомете Вашия

лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони с ендемични гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (hepatitis B virus, HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). Syltezo може да активира повторно HBV инфекция при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV инфекция може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податливи към инфекции, докато прилагате Syltezo. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение със Syltezo. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора или проблеми със зъбите.

Операция или дентална процедура

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, информирайте Вашия лекар, че прилагате Syltezo. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Syltezo.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което повлиява изолиращия слой около нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Syltezo. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат по-слаби, но живи форми на бактерии или вируси, които причиняват заболявания, и не трябва да се дават по време на лечението със Syltezo, защото може да причинят инфекции. Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини. Препоръчва се на децата да се направят, по възможност, всички планирани ваксини за тяхната възраст, преди да започнат лечение със Syltezo. Ако сте приемали Syltezo, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск от развитие на инфекция до около пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да уведомите лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани със Syltezo по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате със Cyltezo, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Cyltezo.

Имате треска, синини, кървене или изглеждате бледи

- При някои пациенти организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, за да се преборят с инфекциите или да помогнат за спиране на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва или много лесно получавате синини или кървене, или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Раково заболяване

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагачи адалимумаб или други TNF α -блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако прилагате Cyltezo, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарствата азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин заедно със Cyltezo.
- Освен това са наблюдавани случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагачи адалимумаб. Ако по време на или след терапията се появят нови области с увредена кожа или ако съществуващите белези или области с увредена кожа променят своят външен вид, уведомете Вашия лекар.
- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF α блокери, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF α блокери е подходящо за Вас.

Лупус-подобен синдром

- В редки случаи лечението със Cyltezo може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- **Ваксинации:** по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини, преди да се приложи Cyltezo.
- Не прилагайте Cyltezo при деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст под 2 години.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка от 40 mg, ако се препоръчват дози, различни от 40 mg.

Други лекарства и Cyltezo

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Cyltezo може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични лекарства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Cyltezo не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение със Cyltezo.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Cyltezo трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Cyltezo може да се използва по време на кърмене.
- Ако приемате Cyltezo по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е, да информирате лекарите и другите медицински специалисти на Вашето бебе, за употребата на Cyltezo по време на Вашата бременност, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Cyltezo повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Cyltezo може да се появи световъртеж (вертиго) и нарушение на зрението.

Предпазителят на иглата на спринцовката съдържа латекс

Вътрешната част на капачката на спринцовката (предпазителят на иглата) съдържа естествен каучук (латекс). Това може да причини тежки алергични реакции при пациенти, чувствителни към латекс.

Cyltezo съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза 0,8 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Cyltezo

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит и при пациенти с псориаатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилаган като единична доза, през седмица.

При ревматоиден артрит, приложението на метотрексат продължава по време на лечението със Cyltezo. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Cyltezo може да се прилага и самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението със Cyltezo, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg

Cylteso се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при деца, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Cyltezo е 40 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg

Cylteso се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при деца, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Cyltezo е 40 mg през седмица.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. Вие трябва да продължите да инжектирате Cyltezo толкова продължително, колкото Ви е казал Вашият лекар. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с плакатен псориазис

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg

Cylteso се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при деца, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Cyltezo е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Възрастни с гноен хидраденит

Обичайната схема на прилагане при гноен хидраденит е първоначална доза 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвана от доза 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Гноен хидраденит при юноши от 12 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Cyltezo е първоначална доза 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Възрастни с болест на Крон

Обичайната схема на прилагане за болестта на Крон е 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) първоначално, последвани от 40 mg всяка през седмица, започвайки две седмици по-късно. В случаите, когато се изисква по-бърз ефект, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца или юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg

Cylteso се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при деца, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече

Обичайната схема на прилагане е 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) първоначално, последвани от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише първоначална доза 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg на ден за два последователни дни), последвана от 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Cyltezo за възрастни пациенти с улцерозен колит е 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или като две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни) в седмица 0 и 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) в седмица 2, след което - 40 mg през седмица. Ако дозата не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Възрастни с неинфекциозен увеит

Обичайната доза за възрастни с неинфекциозен увеит е първоначална доза 80 mg (като две инжекции в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Трябва да продължите да инжектирате Cyltezo толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

При неинфекциозен увеит, приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Cyltezo. Cyltezo може да се прилага самостоятелно.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло под 30 kg

Cylteso се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при деца, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Обичайната доза Cyltezo е 40 mg през седмица с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

Cyltezo се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания за това как да инжектирате Cyltezo са предоставени в точка 7 „Указания за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Cyltezo

Ако по невнимание сте инжектирали Cyltezo по-често, отколкото е необходимо, свържете се с Вашият лекар или фармацевт и обяснете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си картонената опаковка на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Cyltezo

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Cyltezo веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Cyltezo

Решението да спрете употребата на Cyltezo трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежелани реакции могат да възникнат до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Cyltezo.

Потърсете спешна лекарска помощ, ако установите следното:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката.

Уведомете Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране;
- чувство на слабост или умора;
- кашлица;
- мравучкане;
- скованост;
- двойно виждане;
- слабост в ръцете или краката;
- оток или отворена възпалена незарастваща рана;
- признаци и симптоми, показващи кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на долуизредените нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и инфлуенца (грип));
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;

- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички” или скованост;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- зачервяване;
- хематом (образуване на синина);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кръвене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване на ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (натрупване на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кръвене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак;
- включително рак на лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наречено саркоидоза);

- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор;
- невропатия (увреждане на нервите);
- удар;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб);
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина);
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето;
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- мастно израждане на чернодробните клетки (натрупване на мазнини в чернодробните клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- ненормално отпускане (разрушаване) на мускулите;
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции с развитие на шоково състояние;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре, заболяване, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата;
- повторно активиране на хепатит В;
- хепатит;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив);
- подуване на лицето, свързано с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, което често води до смърт);
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- Чернодробна недостатъчност;
- Влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви,

придружавани от мускулна слабост).

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб, може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- ниски стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cyltezo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената опаковка след „Годен до“ / „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), единична предварително напълнената спринцовка Cyltezo може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период от 14 дни – тя трябва да бъде предпазена от светлина. Веднъж извадена от хладилника

за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cyltezo

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, трехалоза дихидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Cyltezo и какво съдържа опаковката

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка се предлага като 0,8 ml стерилен, бистър до леко опалесцентен разтвор на 40 mg адалимумаб.

Предварително напълнената спринцовка Cyltezo е направена от стъкло. Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки за употреба от пациенти със съответно 2, 2, 4 или 6 тампона, напоени със спирт. Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Cyltezo може да се предлага като предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

- Със следващите указания се обяснява как да си направите сами подкожна инжекция на Syltezo, като използвате предварително напълнената спринцовка. Най-напред прочете внимателно указанията и след това ги следвайте стъпка по стъпка.
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.
- **НЕ** се опитвайте сами да се инжектирате, преди да сте се уверили, че сте разбрали как да се подготвите и как да си поставите инжекцията.
- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.
- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

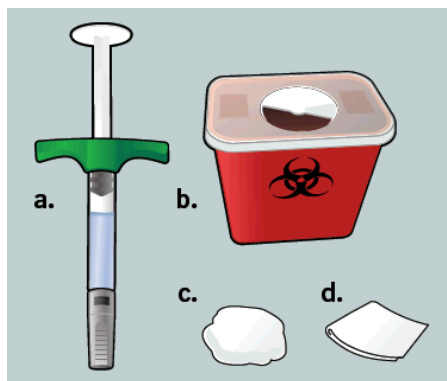
Предварително напълнена спринцовка Syltezo

Предварително напълнената спринцовка Syltezo е спринцовка за еднократно приложение, която доставя предварително определена доза от лекарството.



- **НЕ МАХАЙТЕ** капачката, докато не сте готови да поставите инжекцията (стъпка б).

1) Съберете принадлежностите



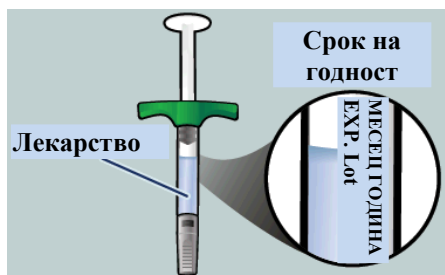
Съберете принадлежностите върху **чиста, равна повърхност**:

- Една предварително напълнена спринцовка Syltezo, извадена от хладилника. **Изчакайте 30 минути** лекарството да се затопли. Инжектирането на лекарство, което е студено, може да причини дискомфорт.

- b. Контейнер за “остри отпадъци” (не е включен)
- c. Памучен тампон или марля (не са включени)
- d. Кърпичка за почистване, напоена със спирт

Ако нямате всички принадлежности, изброени по-горе, свържете се с Вашия фармацевт, преди да продължите.

2) Проверете предварително напълнената спринцовка



- Проверете предварително напълнената спринцовка Syltezo, лекарството и срока на годност.
- Нормално е да видите въздушно мехурче. Не е необходимо да се премахне въздушното мехурче преди инжектирането.
- **НЕ** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
 - Срокът на годност, отбелязан върху предварително напълнената спринцовка или върху картонената опаковка, е изтекъл.
 - Лекарството е мътно, с променен цвят, замръзнало или съдържа люспи или частици
 - Предварително напълнената спринцовка изглежда пукната, повредена или тече
 - Предварително напълнената спринцовка вече е използвана
 - Предварително напълнената спринцовка е била оставена на директна светлина

3) Измийте си ръцете



- Измийте си ръцете със сапун и вода и след това ги подсушете добре.

4) Изберете мястото на инжектиране



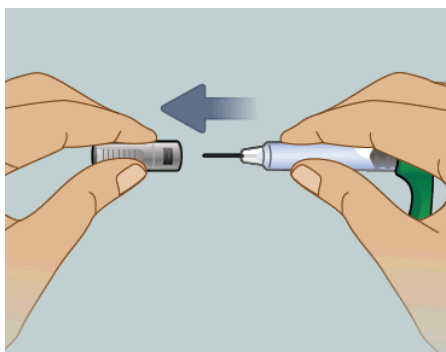
- Изберете място в **горната част на бедрата или корема** (най-малко на 5 сантиметра от пъпа).
- Избирайте различно място всеки път, когато инжектирате, най-малко на 2,5 сантиметра от предишното място.
- Не избирайте чувствителни, насинени или места с белези.
- Не инжектирайте през дрехите.

5) Почистете мястото на инжектиране



- Използвайте кърпичка, напоена със спирт, за да почистите избраното място на инжектиране.
- Не докосвайте това място отново преди инжектиране.

6) Махнете капачката



- Махнете капачката внимателно, като я издърпате направо. Не докосвайте иглата и не допускате иглата да докосне нещо.
- Изхвърлете капачката в контейнера за “остри отпадъци”.
- Не се опитвайте да поставите капачката отново върху иглата.

7) Стиснете кожата



- Внимателно стиснете кожата около почистеното място на инжектиране и задръжте здраво. Ще инжектирате в това повдигнато място на кожата.

8) Въведете иглата



- Дръжте спринцовката под ъгъл от около 45 градуса спрямо мястото на инжектиране, после въведете иглата в кожата с едно бързо и равномерно движение.

9) Инжектирайте лекарството



- Като използвате палеца си, бавно натискайте буталото надолу, докато цялото количество от лекарството в спринцовката не бъде инжектирано. Буталото трябва да стигне до дъното на спринцовката.

10) Извадете иглата от кожата



- Извадете иглата от кожата под същия ъгъл, под който сте я вкарали (45-градусов ъгъл)
- Не докосвайте иглата.
- Ако е необходимо, натиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля, за да спре кръвенето.
- Не разтривайте мястото на инжектиране.



11) Изхвърлете предварително напълнената спринцовка



- Изхвърлете предварително напълнената спринцовка Cyltezo в контейнера за “остри отпадъци”.
- Не използвайте повторно използвана предварително напълнена спринцовка.
- Винаги дръжте контейнера за “остри отпадъци” на недостъпно за деца място.
- **НЕ** изхвърляйте предварително напълнени спринцовки с домашните отпадъци.

Ако се случи нещо нередно с инжекцията, не използвайте друга предварително напълнена спринцовка Cyltezo. Обадете се на Вашия медицински специалист.

Листовка: информация за пациента

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Адалимумаб (Adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също Сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да започнете да прилагате Cyltezo и по време на лечението със Cyltezo. Съхранявайте тази сигнална карта на пациента у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cyltezo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Cyltezo
3. Как да използвате Cyltezo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cyltezo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Cyltezo и за какво се използва

Cyltezo съдържа активното вещество адалимумаб - лекарство, което действа върху имунната система (защита) на Вашия организъм.

Cyltezo е предназначен за лечението на описаните по-долу възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориазис
- Псориазис
- Гноен хидраденит
- Болестта на Крон
- Улцерозен колит и
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Cyltezo, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се прикрепват към специфична мишена.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е наличен в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Като се прикрепва към TNF α , Cyltezo намалява процеса на възпаление при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Cyltezo се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде назначен Cyltezo за лечение на ревматоидния артрит.

Cyltezo може да се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Cyltezo може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Обикновено Cyltezo се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар смята, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Cyltezo може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания на ставите, които обикновено се появяват за първи път в детството.

Cyltezo се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално може на пациентите да бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде назначен Cyltezo за лечение на техния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

Cyltezo се използва за лечение на анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде прилаган Cyltezo.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Cyltezo се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Cyltezo може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Плакатен псориазис при възрастни и деца

Плакатният псориазис е възпалително заболяване на кожата, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокъта от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Cyltezo се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни. Cyltezo се използва също и за лечение на тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. Той най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Cyltezo се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни и юноши над 12-годишна възраст.

Cyltezo може да намали броя на възлите и абсцесите, които имате, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде прилаган Cyltezo.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Адалimumаб се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде назначен Cyltezo за намаляване на признаците и симптомите на болестта на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата.

Cyltezo се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде прилаган Cyltezo.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Cyltezo действа, като намалява това възпаление.

Cyltezo се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца на възраст, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в

окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле).

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Cyltezo

Не използвайте Cyltezo

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”). Важно е да уведомите Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Cyltezo

Алергична реакция

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Cyltezo и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекция

- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Cyltezo. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението със Cyltezo можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функциите на белите Ви дробове са нарушени. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система) и сепсис (отравяне на кръвта). В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да уведомите Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Cyltezo.

Туберкулоза

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение със адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението със Cyltezo. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата сигнална карта на пациента. Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от туберкулоза или ако сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно уведомете Вашия

лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони с ендемични гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (hepatitis B virus, HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). Cyltezo може да активира повторно HBV инфекция при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV инфекция може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податливи към инфекции, докато прилагате Cyltezo. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение със Cyltezo. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора или проблеми със зъбите.

Операция или дентална процедура

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, информирайте Вашия лекар, че прилагате Cyltezo. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Cyltezo.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което повлиява изолиращия слой около нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Cyltezo. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат по-слаби, но живи форми на бактерии или вируси, които причиняват заболявания, и не трябва да се дават по време на лечението със Cyltezo, защото може да причинят инфекции. Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини. Препоръчва се на децата да се направят, по възможност, всички планирани ваксини за тяхната възраст, преди да започнат лечение със Cyltezo. Ако сте приемали Cyltezo, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск от развитие на инфекция до около пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да уведомите лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани със Cyltezo по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате със Cyltezo, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Cyltezo.

Имате треска, синини, кървене или изглеждате бледи

- При някои пациенти организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, за да се преборят с инфекциите или да помогнат за спиране на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва или много лесно получавате синини или кървене, или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Раково заболяване

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF α -блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако прилагате Cyltezo, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарствата азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин заедно със Cyltezo.
- Освен това са наблюдавани случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време на или след терапията се появят нови области с увредена кожа или ако съществуващите белези или области с увредена кожа променят своят външен вид, уведомете Вашия лекар.
- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF α блокери, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF α блокери е подходящо за Вас.

Лупус-подобен синдром

- В редки случаи лечението със Cyltezo може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- **Ваксинации:** по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини, преди да се приложи Cyltezo.
- Не прилагайте Cyltezo при деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст под 2 години.
- Не използвайте предварително напълнената писалка от 40 mg, ако се препоръчват дози, различни от 40 mg.

Други лекарства и Cyltezo

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Cyltezo може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични лекарства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Cyltezo не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение със Cyltezo.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Cyltezo трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Cyltezo може да се използва по време на кърмене.
- Ако приемате Cyltezo по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е, да информирате лекарите и другите медицински специалисти на Вашето бебе, за употребата на Cyltezo по време на Вашата бременност, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Cyltezo повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Cyltezo може да се появи световъртеж (вертиго) и нарушение на зрението.

Предпазителят на иглата на спринцовката съдържа латекс

Вътрешната част на капачката на спринцовката (предпазителят на иглата) съдържа естествен каучук (латекс). Това може да причини тежки алергични реакции при пациенти, чувствителни към латекс.

Cyltezo съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза 0,8 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Cyltezo

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит и при пациенти с псориаатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилаган като единична доза, през седмица.

При ревматоиден артрит, приложението на метотрексат продължава по време на лечението със Cyltezo. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Cyltezo може да се прилага и самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението със Cyltezo, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg

Cylteso се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при деца, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Cyltezo е 40 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg

Cylteso се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при деца, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Cyltezo е 40 mg през седмица.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. Вие трябва да продължите да инжектирате Cyltezo толкова продължително, колкото Ви е казал Вашият лекар. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с плакатен псориазис

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg

Cylteso се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при деца, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Cyltezo е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Възрастни с гноен хидраденит

Обичайната схема на прилагане при гноен хидраденит е първоначална доза 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвана от доза 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Гноен хидраденит при юноши от 12 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Cyltezo е първоначална доза 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Възрастни с болест на Крон

Обичайната схема на прилагане за болестта на Крон е 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) първоначално, последвани от 40 mg всяка през седмица, започвайки две седмици по-късно. В случаите, когато се изисква по-бърз ефект, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца или юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg

Cylteso се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при деца, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече

Обичайната схема на прилагане е 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) първоначално, последвани от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише първоначална доза 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg на ден за два последователни дни), последвана от 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Cyltezo за възрастни пациенти с улцерозен колит е 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или като две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни) в седмица 0 и 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един ден) в седмица 2, след което - 40 mg през седмица. Ако дозата не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Възрастни с неинфекциозен увеит

Обичайната доза за възрастни с неинфекциозен увеит е първоначална доза 80 mg (като две инжекции в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Трябва да продължите да инжектирате Cyltezo толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

При неинфекциозен увеит, приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Cyltezo. Cyltezo може да се прилага самостоятелно.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло под 30 kg

Cylteso се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка. Следователно, не е възможно да се прилага Cyltezo при деца, които се нуждаят от по-малко от пълната доза 40 mg. Ако се налага различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Обичайната доза Cyltezo е 40 mg през седмица с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

Cyltezo се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания за това как да инжектирате Cyltezo са предоставени в точка 7 „Указания за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Cyltezo

Ако по невнимание сте инжектирали Cyltezo по-често, отколкото е необходимо, свържете се с Вашият лекар или фармацевт и обяснете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си картонената опаковка на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Cyltezo

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Cyltezo веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Cyltezo

Решението да спрете употребата на Cyltezo трябва да бъде обсъдено с Вашият лекар. При

спиране на лечението симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежелани реакции могат да възникнат до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Cyltezo.

Потърсете спешна лекарска помощ, ако установите следното:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката.

Уведомете Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране;
- чувство на слабост или умора;
- кашлица;
- мравучкане;
- скованост;
- двойно виждане;
- слабост в ръцете или краката;
- оток или отворена възпалена незарастваща рана;
- признаци и симптоми, показващи кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на долуизредените нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и инфлуенца (грип));
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;

- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички” или скованост;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- зачервяване;
- хематом (образуване на синина);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване на ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гърдния кош;
- оток (натрупване на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак;
- включително рак на лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наречено саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор;
- невропатия (увреждане на нервите);

- удар;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб);
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина);
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето;
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- мастно израждане на чернодробните клетки (натрупване на мазнини в чернодробните клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- ненормално отпускане (разрушаване) на мускулите;
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции с развитие на шоково състояние;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре, заболяване, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата;
- повторно активиране на хепатит В;
- хепатит;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив);
- подуване на лицето, свързано с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, което често води до смърт);
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- Чернодробна недостатъчност;
- Влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост).

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб, може да не са свързани с развитието на

симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- ниски стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cyltezo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената опаковка след „Годен до“ / „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), единична предварително напълнената писалка Cyltezo може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период от 14 дни – тя трябва да бъде предпазена от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, писалката **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато писалката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cyltezo

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, трехалоза дихидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Cyltezo и какво съдържа опаковката

Cyltezo 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка се предлага като 0,8 ml стерилен, бистър до леко опалесцентен разтвор на 40 mg адалимумаб.

Предварително напълнената писалка Cyltezo е оцветена в бяло и зелено писалка за еднократно приложение със сива капачка, която съдържа стъклена спринцовка със Cyltezo. От всяка страна на писалката има прозорче, през което можете да видите разтвора Cyltezo вътре в спринцовката.

Предварително напълнената писалка Cyltezo се предлага в опаковки, съдържащи 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени писалки. В опаковката с една предварително напълнена писалка има 2 тампона, напоени със спирт (1 резервен). В опаковките с 2, 4 и 6 предварително напълнени писалки към всяка предварително напълнена писалка има по 1 тампон, натопен със спирт. Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Cyltezo може да се предлага като предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

- Със следващите указания се обяснява как да си направите сами подкожна инжекция на Cyltezo, като използвате предварително напълнената писалка. Най-напред прочете внимателно указанията и след това ги следвайте стъпка по стъпка.
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.
- **НЕ** се опитвайте сами да се инжектирате, преди да сте се уверили, че сте разбрали как да се подготвите и как да си поставите инжекцията.
- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.
- Използвайте всяка предварително напълнена писалка само за една инжекция.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

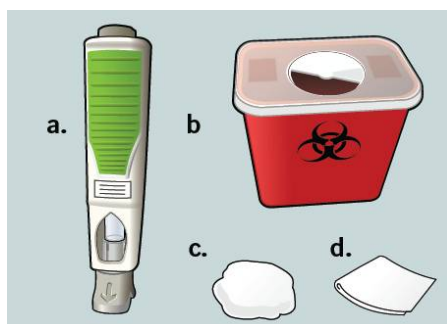
Предварително напълнена писалка Cyltezo.

Писалката Cyltezo е предварително напълнена писалка за еднократно приложение, която доставя предварително определена доза от лекарството.



- **НЕ МАХАЙТЕ** капачката докато не сте готови да поставите инжекцията (стъпка б).

1) Съберете принадлежностите



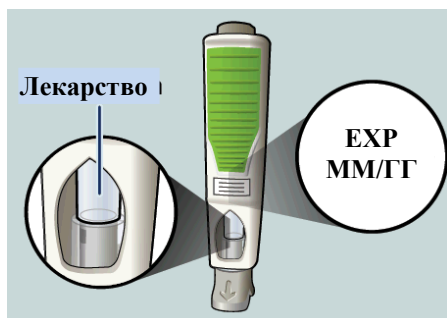
Съберете принадлежностите върху **чиста, равна повърхност**:

- Една предварително напълнена писалка Cyltezo, извадена от хладилника. **Изчакайте 30 минути** лекарството да се затопли. Инжектирането на лекарство, което е студено, може да причини дискомфорт.

- b. Контейнер за “остри отпадъци” (не е включен)
- c. Памучен тампон или марля (не са включени)
- d. Кърпичка за почистване, напоена със спирт

Ако нямате всички принадлежности, изброени по-горе, свържете се с Вашия фармацевт, преди да продължите.

2) Проверете писалката



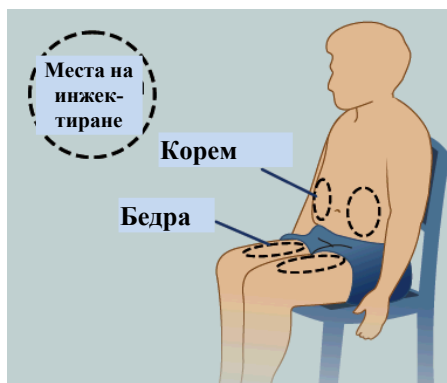
- Проверете писалката Sytzeo, лекарството и срока на годност.
- Нормално е да видите едно или повече мехурчета в лекарството.
- **НЕ** използвайте писалката Sytzeo, ако:
 - Срокът на годност, отбелязан върху писалката или върху картонената опаковка, е изтекъл.
 - Лекарството е мътно, с променен цвят, замръзнало или съдържа люспи или частици
 - Писалката изглежда пукната, повредена или тече
 - Писалката вече е използвана
 - Писалката е била изпусната на земята
 - Писалката е била оставена на директна светлина

3) Измийте си ръцете



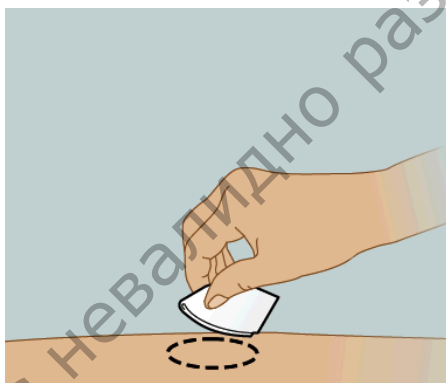
- Измийте си ръцете със сапун и вода и след това ги подсушете добре.

4) Изберете мястото на инжектиране



- Изберете място в **горната част на бедрата или корема** (най-малко на 5 сантиметра от пъпа).
- Избирайте различно място всеки път, когато инжектирате, най-малко на 2,5 сантиметра от предишното място.
- Не избирайте чувствителни, насинени или места с белези.
- Не инжектирайте през дрехите.

5) Почистете мястото на инжектиране



- Използвайте кърпичка, напоена със спирт, за да почистите избраното място на инжектиране.
- Не докосвайте това място отново преди инжектиране.

6) Махнете капачката



- Махнете капачката, като я издърпате **направо от писалката**. Не извивайте капачката. Извиването на капачката може да повреди иглата.
- Изхвърлете капачката в контейнера за “остри отпадъци”.

7) Стиснете кожата



- Внимателно стиснете кожата около почистеното място на инжектиране и задръжте здраво. Ще инжектирате в това повдигнато място на кожата.
- Преди да инжектирате, прочетете стъпки 8 А-С, за да научите правилния начин за приложение на дозата.

8) Преди да инжектирате, прочетете стъпки А-С, за да научите правилния начин за поставяне на дозата.

А. Пригответе се да поставите дозата.



- Дръжте писалката изправена спрямо мястото на инжектиране (под ъгъл 90 градуса). Внимавайте да не покриете прозорчето с ръката си.
- Натиснете силно върха върху мястото на инжектиране. Бутонът за инжектиране ще се отключи и ще бъде готов да се използва.

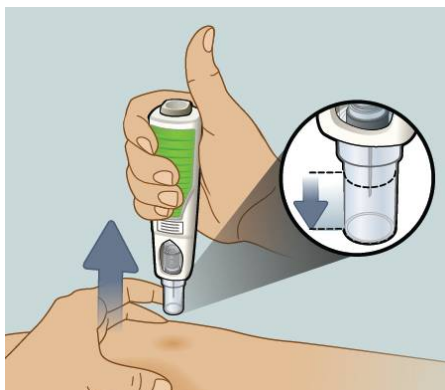
Б. Поставете дозата



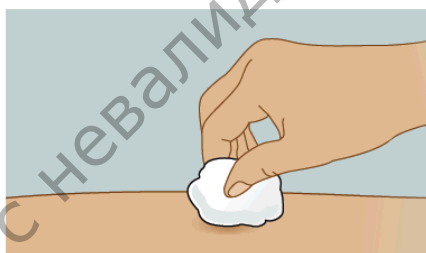
- Поставете цялата доза:

- Натиснете бутона за инжектиране един път (трябва да чуete щракване, което показва началото на инжекцията) и задръжте писалката здраво натисната върху кожата, докато **броите бавно до 10**.
- Не мърдайте писалката по време на инжекцията.
- Преди да отстраните писалката от кожата, убедете се, че цялата доза е била инжектирана, като проверите, че буталото (което се вижда в прозорчето) е достигнало до дъното на писалката.

В. Отстранете писалката



- Вдигнете писалката право нагоре от кожата. Предпазителят на върха на иглата автоматично ще падне надолу, за да покрие иглата.
- Ако е необходимо, натиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля, за да спре кървенето.
- Не разтривайте мястото на инжектиране.



9) Изхвърлете писалката



- Не се опитвайте да използвате повторно употребявана писалка Cyltezo.
- Изхвърлете цялата писалка Cyltezo в контейнера за “остри отпадъци”.
- Винаги дръжте контейнера за “остри отпадъци” на недостъпно за деца място.

Ако се случи нещо нередно с инжекцията, не използвайте друга писалка Cyltezo. Обадете се на Вашия медицински специалист.