

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněném peru

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý až lehce opalescentní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Cyltezo je v kombinaci s methotrexátem indikován:

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

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

RTG vyšetřováním bylo prokázáno, že přípravek Cyltezo snižuje rychlost progresu poškození kloubů a že zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Adalimumab je indikován, v kombinaci s methotrexátem, k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let, u kterých odpověď na léčbu jedním nebo více chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD) nebyla dostatečná. Při nesnášenlivosti methotrexátu nebo

v případě, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné, může být adalimumab podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl studován u pacientů mladších 2 let.

Entezopatická artritida

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

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

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

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

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

Psoriatická artritida

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

Psoriáza

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova choroba

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

Ulcerózní kolitida

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

Uveitida

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

Uveitida u pediatrických pacientů

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

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

Dávkování

Revmatoidní artritida

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

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

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

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

Prerušení podávání

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

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

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

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

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

Psoriáza

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

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

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Doporučená úvodní dávka přípravku Cyltezo u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dni 1 (podaná jako čtyři injekce 40 mg ve dni 1 nebo jako dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě následující dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15 (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Cyltezo pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Cyltezo doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

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

Pokud je třeba léčbu přerušit, lze ji znovu zahájit dávkou přípravku Cyltezo 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (viz bod 5.1).

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

Crohnova choroba

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

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

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

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

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

Ulcerózní kolitida

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

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

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

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

Uveitida

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

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

Pediatrická populace

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze v dávce 40 mg v předplněné injekční stříkačce/předplněném peru. Proto není možné přípravek Cyltezo podávat pediatrickým pacientům, kteří vyžadují nižší dávku než 40 mg. Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let:

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

Tabulka 1: Dávka přípravku Cyltezo u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

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

- Není relevantní. Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka/předplněné pero.

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

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

Entezopatická artritida:

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

Tabulka 2: Dávka přípravku Cyltezo u pacientů s entezopatickou artritidou

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

- Není relevantní. Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka/předplněné pero.

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

Tabulka 3: Dávka přípravku Cyltezo u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

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

- Není relevantní. Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka/předplněné pero.

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

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

Průměrná doba hodnocení bezpečnosti adalimumabu u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou byla 13 měsíců.

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí ve věku do 4 let není relevantní.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

Tabulka 4: Dávka přípravku Cyltezo u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 Je-li vyžadována rychlejší odpověď na léčbu s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití indukční dávky vyšší, lze použít následující dávku: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	40 mg jednou za dva týdny

- Není relevantní. Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka/předplněné pero.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování:

- < 40 kg: Není relevantní. Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka/předplněné pero.
- ≥ 40 kg: 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

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

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

Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

Tabulka 5: Dávka přípravku Cyltezo u pediatrických pacientů s uveitidou

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

- Není relevantní. Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka/předplněné pero.

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

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

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

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost léčby adalimumabem u dětí ve věku 4 až 17 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití adalimumabu v této indikaci u dětí ve věku do 4 let není relevantní.

Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy

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

Způsob podání

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

Pediatrická léková forma pro pacienty, kteří potřebují nižší dávku než 40 mg, není k dispozici.

Pro pacienty, kteří potřebují plnou dávku 40 mg, je k dispozici 40mg předplněná injekční stříkačka/40mg předplněné pero.

4.3 Kontraindikace

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dohledatelnost

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

Infekce

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

Léčba přípravkem Cyltezo nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. U pacientů, kteří přišli do styku s tuberkulózou, a pacientů, kteří cestovali do oblastí s vysokým rizikem výskytu tuberkulózy nebo endemických mykóz, jako například histoplazmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza, je třeba zvážit poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Cyltezo ještě před zahájením léčby

(viz *Jiné oportunní infekce*).

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

Závažné infekce

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

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

Tuberkulóza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jiné oportunní infekce

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

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

Reaktivace hepatitidy B

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

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

Neurologické příhody

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

Alergické reakce

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

Citlivost na suchou přírodní pryž/latex

Vnitřní část krytu injekční stříkačky (kryt jehly) obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex.

Imunosuprese

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

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

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

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

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

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

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

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

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž existuje zvýšené riziko pro vznik dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou

nebo primární sklerotizující cholangitidou), nebo u kterých se v minulosti vyskytla dysplazie nebo kolorektální karcinom, by měli být vyšetřeni na možný rozvoj dysplazie nebo kolorektálního karcinomu ještě před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech v jejím průběhu. Toto vyšetření má, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsii.

Hematologické reakce

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

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a trísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem nebo placebem. Nejsou dostupné žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

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

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

Městnavé srdeční selhání

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

Autoimunitní procesy

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

Současné podávání biologických DMARD nebo antagonistů TNF

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

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

Chirurgické výkony

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

Obstrukce tenkého střeva

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Viz Očkování výše.

Pomocné látky se známým účinkem

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Cyltezo má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku Cyltezo se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v kontrolovaných a otevřených pivotních studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým

a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou, pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou a pacienty s hidradenitis suppurativa a uveitidou. Pivotalní kontrolované studie zahrnovaly 6 089 pacientů léčených adalimumabem a 3 801 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

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

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

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

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

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, centrálních a periferních demyelinizačních chorob, případy lupus erythematosus a stavů podobných lupusu a Stevens-Johnsonův syndrom.

Pediatrická populace

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na zkušenosti z klinických studií a z období postmarketingu. Účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a frekvence výskytu v tabulce 6 níže: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Jsou zde zahrnuty účinky, které se napříč jednotlivými indikacemi vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplazmózy a infekcí způsobených zástupci komplexu mycobacterium avium), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida ¹⁾
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu), benigní novotvar
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicního novotvaru a novotvaru štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukemie ¹⁾
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom ¹⁾ karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) ¹⁾
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza,

	Méně časté	trombocytopenie
	Vzácné	Idiopatická trombocytopenická purpura
		Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitida
	Vzácné	Anafylaxe ¹⁾
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení hodnot lipidů
	Časté	Hypokalemie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Změna nálady (včetně deprese), úzkost, insomnie
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestézie), migréna, komprese nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda ¹⁾ , tremor, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otok oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Hluchota, tinnitus

Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu ¹⁾ , arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, zrudnutí, hematom
	Méně časté	Aortální aneurysma, cévní arteriální okluze, tromoflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie ¹⁾ , intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek ¹⁾
	Vzácné	Plicní fibróza ¹⁾
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva ¹⁾
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení hodnot jaterních enzymů
	Méně časté	Cholecystitida a cholelithiáza, jaterní steatóza, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B ¹⁾ , autoimunní hepatitida ¹⁾
	Není známo	Selhání jater ¹⁾

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) ¹⁾ , kopřivka, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie ¹⁾ , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevensův-Johnsonův syndrom ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kožní vaskulitida ¹⁾ , lichenoidní kožní reakce ¹⁾
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy ¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Vzácné	Lupus-like syndrom ¹⁾
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Renální poškození, hematurie
	Méně časté	Nokturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekce (včetně erytému v místě injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie ¹⁾
	Méně časté	Zánět
	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
Vyšetření*		

Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení
---	-------	----------------

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

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

¹⁾ včetně údajů ze spontánního hlášení

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitida

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce

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

Infekce

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

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

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

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80,0 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou pozorovány žádné malignity.

V průběhu kontrolovaného období pivotních klinických studií u dospělých s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou,

ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (medián trvání léčby byl 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

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

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

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

Autoprotilátky

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

Hepatobiliární příhody

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem, zaměřených na revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu, se po kontrolní dobu trvající v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 3,7 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

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

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou se po dobu sledování v rozmezí od 4 do 52 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 0,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,9 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvou udržovacích dávkovacích režimů upravených dle hmotnosti po hmotnostně upravené indukční léčbě trvající do 52 týdnů léčby, se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 2,6 % (5 ze 192) pacientů, z nichž 4 podstupovali současnou léčbu imunosupresivou.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s ložiskovou psoriázou se po dobu sledování v rozmezí od 12 do 24 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

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

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

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

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

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

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

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC₅₀ 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

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

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

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

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

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

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

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

ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70, bylo ve studiích RA I, II a III konzistentní. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7: Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích (procento pacientů)

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

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

^b Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

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

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

V otevřené prodloužené fázi studie RA III si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela v následném sledování odpověď v trvání až 10 let. Z 207 pacientů, kteří byli randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79,0 %) odpovědi ACR 20, 56 pacientů (69,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

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

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

Ve studii RA V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni methotrexátem, vedla kombináční léčba adalimumabem a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie adalimumabem v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 8).

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

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

^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinační terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

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

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byly v následném sledování odpovědi ACR na léčbu zachovány po dobu až 10 let. Z 542 pacientů, kteří byli randomizováni na léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden, pokračovalo 170 pacientů v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmi dosáhlo 154 pacientů (90,6 %) odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60,0 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

V týdnu 52 dosáhlo 42,9 % pacientů léčených kombinací adalimumab/methotrexát klinickou remisi (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinační terapie adalimumabem/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$).

Z 342 subjektů, kteří se účastnili otevřené prodloužené fáze studie a byli původně randomizováni na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, 171 subjektů dokončilo 10 let léčby adalimumabem. Z těchto subjektů dosáhlo remise po 10 letech 109 subjektů (63,7 %).

RTG odpověď

Ve studii RA III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených adalimumabem bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (Total Sharp Score, TSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 9).

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

Tabulka 9: Průměrné radiografické změny po 12 měsících ve studii RA III

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

^a methotrexát

^b 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem

^c na základě analýzy pořadí

^d zúžení kloubní šterbiny (joint space narrowing, JSN)

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

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

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

^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinační terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

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

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

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

Kvalita života a tělesné funkce

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

Ve studii RA III se u většiny subjektů, kteří dosáhli zlepšení tělesných funkcí a pokračovali v léčbě, udrželo zlepšení až do týdne 520 (120 měsíců) otevřené fáze studie. Zlepšení kvality života bylo hodnoceno až do týdne 156 (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

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

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin pacientů u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX byli buď dosud neléčení MTX nebo jim byl MTX vysazen minimálně dva týdny před zahájením léčby hodnoceným přípravkem. Pacienti zůstali na stabilních dávkách NSAID a/nebo prednisonu ($\leq 0,2$ mg/kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg adalimumabu každé dva týdny po dobu 16 týdnů. Distribuce pacientů podle věku a dále dle toho, zda dostávali minimální, střední nebo maximální dávku v průběhu OL LI fáze studie, je znázorněna v tabulce 11.

Tabulka 11: Distribuce pacientů podle věku a dávky adalimumabu, podávané v průběhu OL LI fáze

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

Pacienti vykazující odpověď ACR 30 pediatrického ACR v týdnu 16 byli vhodní k randomizaci do dvojité zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg či placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do doby vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí byla definována jako zhoršení o $\geq 30\%$ v porovnání s výchozím stavem u ≥ 3 ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost ≥ 2 aktivních kloubů a zlepšení o $> 30\%$ u ne více než 1 ze 6 kritérií. Po 32 týdnech léčby nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze.

Tabulka 12: Odpovědi Ped ACR 30 ve studii s JIA

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA II

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

NSAID.

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

Entezopatická artritida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii u 46 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 17 let) se středně těžkou entezopatickou artritidou. Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající buď 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) adalimumabu do maximální dávky 40 mg nebo placebo každý druhý týden po dobu 12 týdnů. Po dvojité zaslepeném období následovalo otevřené období (OL), během kterého pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu do maximální dávky 40 mg každý druhý týden subkutánně až po dobu dalších 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od výchozího stavu do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením -62,6 % (medián procentuální změny -88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s -11,6 % (medián procentuální změny -50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 zachováno u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří ve studii zůstali. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entezitidou, počet citlivých kloubů (tender joint count, TJC), počet oteklých kloubů (swollen joint count, SJC), pediatrická odpověď ACR 50 a pediatrická odpověď ACR 70.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Adalimumab 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích 393 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou, u nichž nebyla dostatečná odpověď na konvenční terapii (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo u všech skupin 6,3). Studie trvaly 24 týdnů. 79 pacientů (20,1 %) bylo léčeno současně chorobu modifikujícími antirevmatiky a 37 pacientů (9,4 %) glukokortikoidy. Po zaslepené fázi následovala otevřená fáze, během níž pacienti dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 28 týdnů. Subjekty hodnocení (n = 215, 54,7 %), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS 20, byli předčasně zařazeni do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávali subkutánně 40 mg adalimumabu a byli poté v dvojité zaslepených statistických analýzách považováni za na léčbu neodpovídající.

V rozsáhlejší studii AS I s 315 pacienty výsledky prokázaly statisticky významné zlepšení známek a příznaků ankylozující spondylitidy u pacientů léčených adalimumabem ve srovnání s placebem. Významná odpověď byla poprvé pozorována v týdnu 2 a přetrvávala až do týdne 24 (tabulka 13).

Tabulka 13: Odpovědi související s účinností v placebem kontrolované studii s AS – studie I, redukce známek a příznaků

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

***, ** Statisticky významné při $p < 0,001$, $< 0,01$ pro všechna srovnání adalimumabu a placeba v týdnech 2, 12 a 24

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

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

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

Studie nr-axSpA I

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

Ve výchozím stavu bylo třicet tři pacientů (18 %) současně léčeno chorobu modifikujícími antirevmatiky a 146 (79 %) pacientů bylo léčeno NSAID. Po dvojitě zaslepeném období následovala otevřená fáze, během níž byl pacientům podáván adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 144 týdnů. Výsledky v týdnu 12 prokázaly statisticky významné zlepšení

známek a příznaků aktivní nr-axSpA u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s placebem (tabulka 14).

Tabulka 14: Účinnost v placebem kontrolované studii nr-axSpA I

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

^a ASAS = Assessments in SpondyloArthritis International Society, klasifikační kritéria pro stanovení stupně AS

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d průměrná změna v porovnání s výchozí hodnotou

^e n = 91 placebo a n = 87 adalimumab

^f vysoká citlivost C-reaktivního proteinu (mg/l)

^g n = 73 placebo a n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo a adalimumab

^j n = 82 placebo a n = 85 adalimumab

***, **, * statisticky významné při $p < 0,001$, $< 0,01$ a $< 0,05$, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

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

Inhibice zánětu

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

Kvalita života a tělesné funkce

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

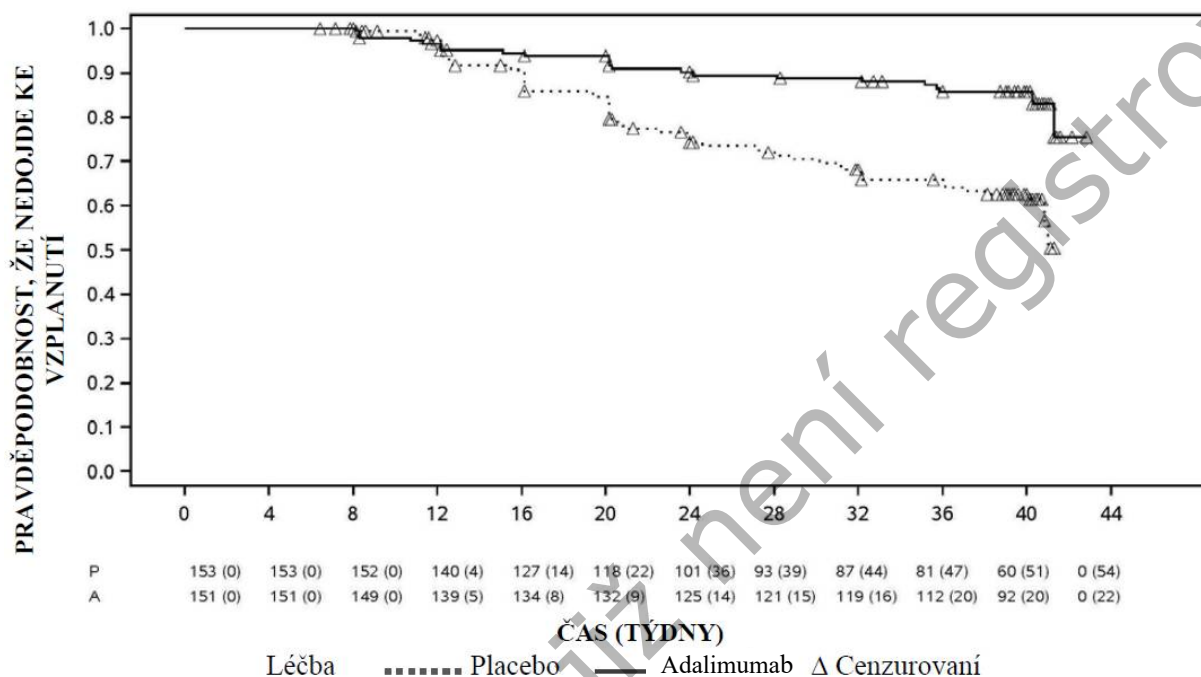
Studie nr-axSpA II

673 pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrná výchozí aktivita onemocnění [BASDAI] byla 7,0) s nedostatečnou odpovědí na ≥ 2 NSAID nebo intolerancí či kontraindikací NSAID bylo zařazeno do otevřené fáze studie nr-axSpA II, během které dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týden po dobu 28 týdnů. Tito pacienti měli také objektivní průkaz zánětu sakroiliakálních kloubů nebo páteře na MRI nebo zvýšenou hladinu hs-CRP. Pacienti, kteří dostáli trvalé remisi po dobu nejméně 12 týdnů (n = 305) (ASDAS < 1,3 v týdnech 16, 20, 24 a 28) během otevřené fáze, byli pak randomizováni buď na pokračování léčby adalimumabem 40 mg každý druhý týden (n = 152), nebo na placebo (n = 153) po dobu dalších 40 týdnů ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované fázi (celková doba trvání studie

68 týdnů). Pacienti, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojité zaslepené fáze, mohli dostávat záchrannou léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu nejméně 12 týdnů.

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

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



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

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

Do týdne 68 vykazovali pacienti, kteří byli kontinuálně léčeni adalimumabem, statisticky výraznější zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA v porovnání s pacienty, kteří byli zařazení do vysazení léčby během dvojité zaslepené fáze studie (tabulka 15).

Tabulka 15: Účinnost v placebem kontrolované fázi studie nr-axSpA II

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

^a Assessments of SpondyloArthritis International Society, stanovení stupně AS

^b Výchozí stav je definován jako výchozí stav v otevřené fázi studie, kdy mají pacienti aktivní onemocnění.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Částečné vzplanutí je definováno jako ASDAS $\geq 1,3$, ale $< 2,1$ při 2 po sobě jdoucích návštěvách.

***, ** Statisticky významné při $p < 0,001$ a $< 0,01$, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

Psoriatická artritida

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

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

Tabulka 16: Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou (procento pacientů)

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

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

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

N/A neuplatňuje se

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

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

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

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

Psoriáza

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

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

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

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

V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz tabulky 17 a 18).

Tabulka 17: Studie Ps I (REVEAL) - výsledky účinnosti za 16 týdnů

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

^a Procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

Tabulka 18: Studie Ps II (CHAMPION) – výsledky účinnosti za 16 týdnů

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

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

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

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

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

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

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

Psoriatická studie III (REACH) srovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu v porovnání s placebem u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukou a/nebo chodidlech. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, po níž následovala dávka 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V týdnu 16 významně větší podíl pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, dosáhl PGA skóre (Physician's Global Assessment) „čisté“ nebo „téměř čisté“ pro ruce a/nebo chodidla ve

srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (30,6 % versus 4,3 %, resp. [p = 0,014]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebo u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů; pak následovala otevřená fáze léčby adalimumabem po dalších 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo modifikovaný index skóre závažnosti nehtové psoriázy (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), celkové posouzení nehtové psoriázy lékařem (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) a index závažnosti nehtové psoriázy (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (viz tabulka 19). Léčba adalimumabem byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže (BSA $\geq$ 10 % (60 % pacientů) a BSA < 10 % a $\geq$ 5 % (40 % pacientů)).

Tabulka 19: Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

Primární cílový parametr	Týden 16 Placebem kontrolovaná		Týden 26 Placebem kontrolovaná		Týden 52 Otevřená
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 109	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čistý/minimální a $\geq$ 2stupňové zlepšení (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo					

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

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

Tabulka 20: Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy pediatrických pacientů

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

^a MTX = methotrexát

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

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

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Klinická odpověď

Redukce zánětlivých lézí a prevence zhoršení abscesů a píštělí s výtokem byly posuzovány za použití klinické odpovědi „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR; minimálně 50% snížení v celkovém počtu abscesů a zánětlivých nodulů s nezvýšením počtu abscesů a nezvýšením počtu píštělí s výtokem proti výchozím hodnotám). Snížení bolesti kůže spojené s HS bylo posuzováno za

použití číselné škály (Numeric Rating Scale) u pacientů, kteří vstoupili do studie s počáteční bodovou hodnotou 3 nebo větší na 11 bodové škále.

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených adalimumabem *versus* placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II klinicky relevantní snížení bolesti kůže spojené s HS (viz tabulka 21). U pacientů léčených adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

Tabulka 21: Výsledky účinnosti v týdnu 12, studie HS I a II

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

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

^a U všech randomizovaných pacientů.

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

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

Větší zlepšení v týdnu 12 oproti výchozím hodnotám ve srovnání s placebem bylo demonstrováno v kvalitě života týkající se zdraví a specificky kůže, dle měření dermatologického indexu kvality života (DLQI; studie HS-I a HS-II), v celkové spokojenosti pacienta s léčbou, dle měření dotazníku spokojenosti s léčbou (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; studie HS-I a HS-II) a ve fyzickém zdraví dle měření skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary) SF-36 (studie HS-I).

U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem jednou týdně, než u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 22).

Tabulka 22: Podíl pacientů^a, kteří dosáhli HiSCR^b v týdnech 24 a 36 po přerážení z léčby adalimumabem jednou týdně v týdnu 12

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

^a Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.

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

U pacientů, kteří měli alespoň částečnou odpověď na léčbu v týdnu 12 a kteří dostávali kontinuálně léčbu adalimumabem jednou týdně, byla v týdnu 48 hodnota HiSCR 68,3 % a v týdnu 96 pak 65,1 %. Během dlouhodobé léčby adalimumabem v dávce 40 mg jednou týdně po dobu 96 týdnů nebyla

zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika.

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

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

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

Crohnova choroba

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

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

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

Indukci remise a četnost odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 23.

Tabulka 23: Indukce klinické remise a odpovědi (procento pacientů)

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

Všechny hodnoty p jsou párovým srovnáním hodnot pro adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

Ve studii CD III dosáhlo v týdnu 4 58 % pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primární analýzy. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48 % už dříve exponováno antagonistům TNF. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 24. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly relativně konstantní bez ohledu na předchozí expozici antagonistům TNF.

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

Tabulka 24: Přetrvávání klinické remise a odpovědi (procento pacientů)

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

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

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

^a u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozím stavu

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

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

Kvalita života

Ve studiích CD I a CD II bylo v týdnu 4 u pacientů, randomizovaných do skupin používajících adalimumab v dávce 80/40 mg a 160/80 mg, dosaženo ve srovnání s placebem statisticky významného zlepšení celkového skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku kvality života při zánětlivém onemocnění střev (IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire); u studie CD III v týdnech 26 a 56 bylo toto zlepšení rovněž pozorováno ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti úvodní a udržovací léčby s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti (< 40 kg nebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických subjektů ve věkovém rozmezí 6 až 17 let (včetně) se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou (Crohn's Disease, CD), definovanou

pediatrickým indexem aktivity Crohnovy choroby (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) se skóre > 30. Subjekty musely splňovat tato kritéria: musela u nich selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů). Dále u nich také dříve mohlo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu nebo netolerovaly infliximab.

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

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1:1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrné v tabulce 25.

Tabulka 25: Režim udržovací léčby

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

Výsledky hodnocení účinnosti

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

Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 26. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 27.

Tabulka 26: Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou - PCDAI klinická remise a odpověď

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

* Hodnota p pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

Tabulka 27: Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou - vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden	Hodnota p ¹
Vysazení kortikosteroidů	n = 33	n = 38	
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů²	n = 60	n = 57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983

Remise píštělí ³	n = 15	n = 21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Hodnota p pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

² Léčba imunosupresivy může být vysazena až v týdnu 26 nebo po jeho uplynutí dle úsudku zkoušejícího, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď

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

V obou léčebných skupinách bylo pozorováno statisticky významné zvýšení (zlepšení) indexu tělesné hmotnosti a rychlosti růstu v týdnu 26 a 52 v porovnání s výchozím stavem.

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

Sto pacientů (n = 100) ze studie s Crohnovou chorobou u pediatrických pacientů pokračovalo v otevřené dlouhodobé prodloužené fázi studie. Po 5 letech léčby adalimumabem přetrvávala klinická remise u 74,0 % (37 z 50) pacientů setrvávajících ve studii a u 92,0 % (46 z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost opakovaných dávek adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 včetně endoskopického podskóre od 2 do 3) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích.

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

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

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

Výsledky z celé populace studie UC-II jsou zobrazeny v tabulce 28.

Tabulka 28: Odpovědi, remise a slizniční hojení ve studii UC-II (procento pacientů)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týden
Týden 52	n = 246	n = 248
Klinická odpověď	18 %	30 %*
Klinická remise	9 %	17 %*
Slizniční hojení	15 %	25 %*
Remise bez steroidů po ≥ 90 dní ^a	6 % (n = 140)	13 %* (n = 150)

Týden 8 a 52

Udržení odpovědi	12 %	24 %**
Udržení remise	4 %	8 %*
Udržení slizničního hojení	11 %	19 %*

Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1 ;

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

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

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

^a Z těch, kterým byly ve výchozím stavu podávány kortikosteroidy.

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

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

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

Míra hospitalizace

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

Kvalita života

Ve studii UC-II vedla léčba adalimumabem ke zlepšení ve skóre dotazníku kvality života při zánětlivém onemocnění střev (IBDQ).

Uveitida

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

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

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

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

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

Klinická odpověď

Výsledky z obou studií prokázaly statisticky významné snížení rizika selhání léčby u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s pacienty dostávajícími placebo (tabulka 29). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (obrázek 2).

Tabulka 29: Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

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

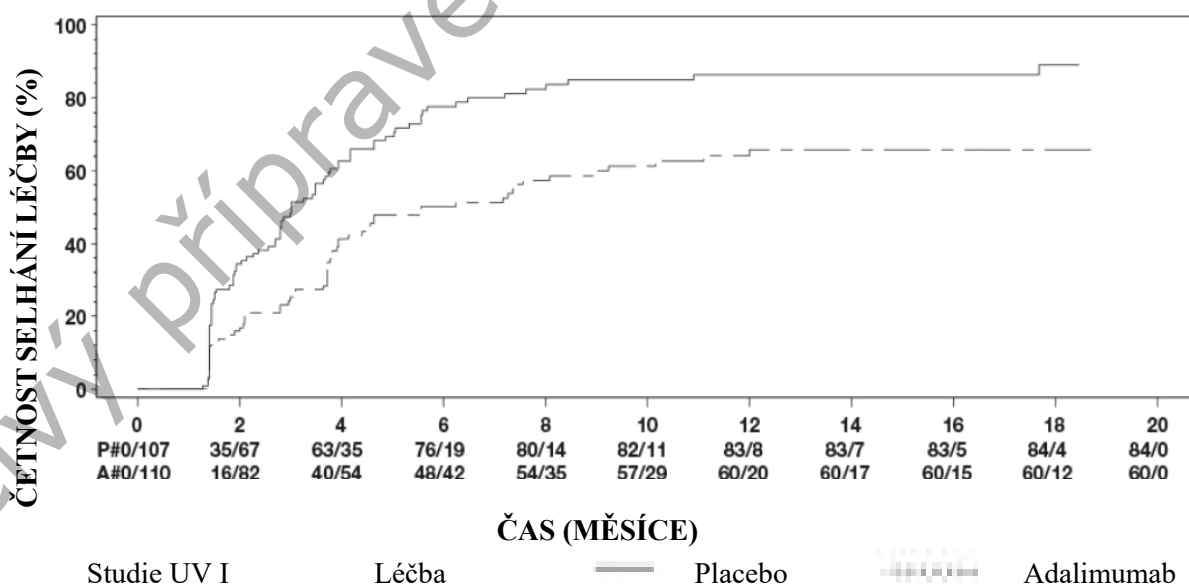
Poznámka: Selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání terapie bylo cenzurováno v době ukončení.

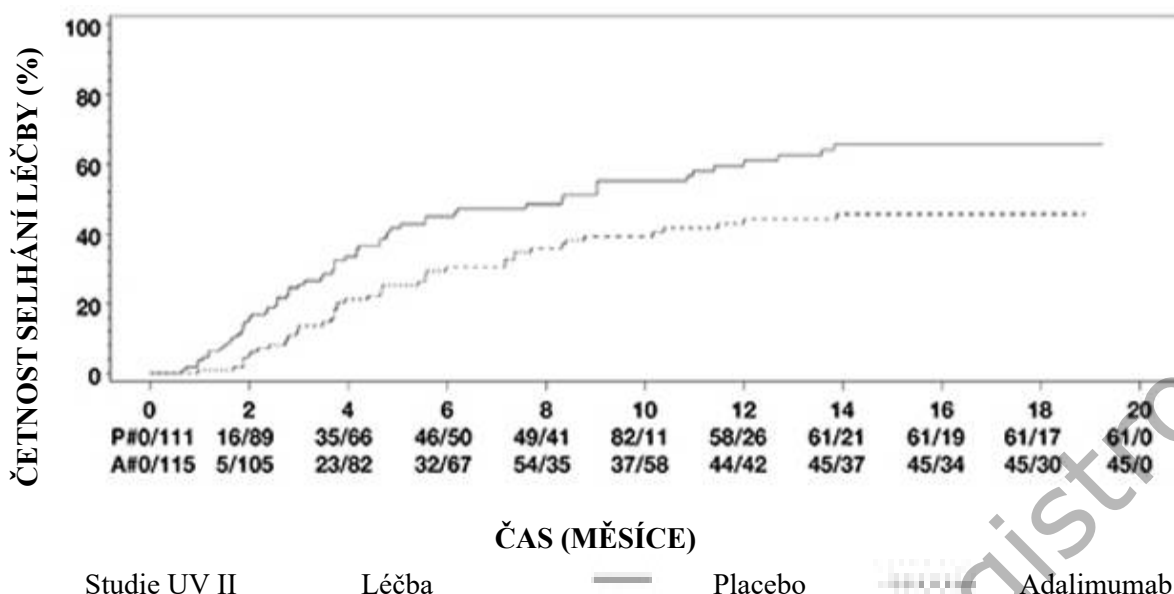
^a HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik s léčbou jako faktorem

^b 2stranná hodnota p z log rank testu

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

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





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

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

Ze 417 subjektů zařazených do nekontrolovaných dlouhodobých pokračovacích fází studií UV I a UV II bylo 46 subjektů shledáno nezpůsobilými (např. došlo u nich k rozvoji sekundárních komplikací diabetické retinopatie, podstoupili operaci katarakty nebo vitrektomie) a vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 371 zbývajících pacientů dosáhlo 276 hodnotitelných pacientů 78 týdnů otevřené léčby adalimumabem. Dle pozorovaných dat bylo u 222 (80,4 %) pacientů onemocnění v klidovém stádiu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk $\leq 0,5+$, VH stupeň $\leq 0,5+$) na souběžné dávce steroidů $\leq 7,5$ mg denně a u 184 (66,7 %) pacientů bylo onemocnění v klidu bez podávání steroidů. V týdnu 78 se BCVA buď zlepšila nebo zůstala stejná (zhoršení o < 5 písmen) u 88,4 % očí. Z pacientů, kteří ukončili studii před týdnem 78, 11 % ukončilo studii z důvodu nežádoucích příhod a 5 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

Kvalita života

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

Uveitida u pediatrických pacientů

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

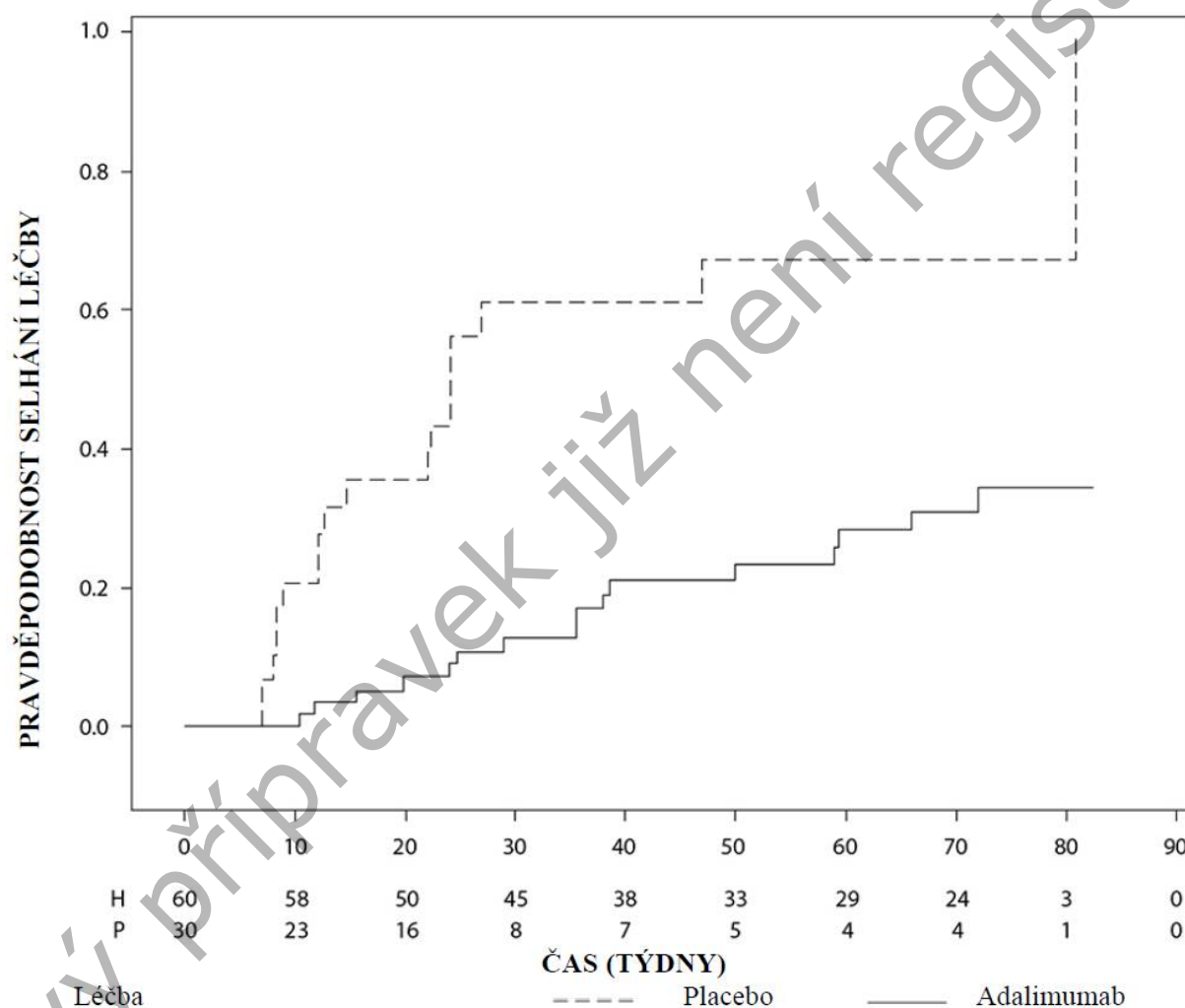
Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby. Kritériem pro stanovení selhání léčby bylo zhoršení nebo trvalé nezlepšení očního zánětu, částečné zlepšení s rozvojem trvalých očních

komorbidit nebo zhoršení očních komorbidit, nepovolené použití souběžné léčby a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

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

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



Poznámka: P = Placebo (počet v riziku); H = ADALIMUMAB (počet v riziku).

Imunogenita

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

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

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

Po podání dávky 24 mg/m² (do maximální dávky 40 mg) subkutánně každý druhý týden u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu (hodnoty naměřené v době od týdne 20 do týdne 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) při používání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/mL (47,7 % CV) při použití současně s methotrexátem.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m², byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) u těch pacientů, kteří používali adalimumab bez methotrexátu, a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) u těch, kteří současně užívali methotrexát.

Po podání dávky 24 mg/m² (do maximální dávky 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace (hodnoty naměřené v týdnu 24) adalimumabu v ustáleném stavu 8,8 ± 6,6 µg/ml při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml při současném podávání methotrexátu.

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

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

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

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

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

Při použití startovací dávky 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 40 mg adalimumabu v týdnu 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukčního období dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při startovací dávce 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, bylo během indukčního období dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku adalimumabu 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány průměrné nejnižší hladiny v ustáleném stavu přibližně 7 µg/ml.

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

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

U pacientů s ulcerózní kolitidou, jimž byla podána startovací dávka 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následovaná dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, bylo během indukčního období dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s ulcerózní kolitidou, kterým byla podávána udržovací dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týden, byly pozorovány průměrné nejnižší hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 µg/ml.

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

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

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

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

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

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

Eliminace

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

Porucha funkce jater nebo ledvin

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky/předplněná pera přípravku Cyltezo mají být uchovávány při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 14 dní. Předplněné injekční stříkačky/předplněná pera musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou použity v průběhu těchto 14 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce na jedno použití (sklo typu I), která dále obsahuje píst (butylová pryž), jehlu a kryt jehly (vnější část je vyrobena z plastového materiálu a vnitřní část z elastomeru obsahujícího latex).

Balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka (0,8 ml sterilního roztoku) v blistru, se 2 tampóny napuštěnými alkoholem.
- 2 předplněné injekční stříkačky (0,8 ml sterilního roztoku), každá v blistru, se 2 tampóny napuštěnými alkoholem.
- 4 předplněné injekční stříkačky (0,8 ml sterilního roztoku), každá v blistru, se 4 tampóny napuštěnými alkoholem.
- 6 předplněných injekčních stříkaček (0,8 ml sterilního roztoku), každá v blistru, se 6 tampóny napuštěnými alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněném peru na jedno použití, určeném pro použití pacientem, uvnitř kterého se nachází předplněná injekční stříkačka. Stříkačka uvnitř pera je vyrobena ze skla typu I a dále obsahuje píst (butylová pryž), jehlu a kryt jehly (vnější část je vyrobena z plastového materiálu a vnitřní část z elastomeru obsahujícího latex).

Balení:

- 1 předplněné pero (0,8 ml sterilního roztoku) v blistru, se 2 tampóny napuštěnými alkoholem.
- 2 předplněná pera (0,8 ml sterilního roztoku), každé v blistru, se 2 tampóny napuštěnými alkoholem.
- 4 předplněná pera (0,8 ml sterilního roztoku), každé v blistru, se 4 tampóny napuštěnými alkoholem.
- 6 předplněných per (0,8 ml sterilního roztoku), každé v blistru, se 6 tampóny napuštěnými alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/17/1240/001

EU/1/17/1240/002

EU/1/17/1240/003

EU/1/17/1240/004

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/17/1240/005

EU/1/17/1240/006

EU/1/17/1240/007

EU/1/17/1240/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10 listopad 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

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

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
USA

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Cyltezo na trh se v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušným státním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, způsobu distribuce a veškerých dalších aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde bude přípravek Cyltezo uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se předpokládá, že budou přípravek Cyltezo předepisovat, přístup k níže uvedenému souboru edukačních materiálů:

- Edukační materiály pro lékaře
- Informace pro pacienty

Edukační materiály pro lékaře mají obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro zdravotnické pracovníky
- Informační kartičku pacienta

Příručka pro zdravotnické pracovníky má obsahovat následující klíčové prvky:

- Relevantní informace o bezpečnostních aspektech závažných infekcí, sepse, tuberkulózy a oportunních infekcí, městnavého srdečního selhání, demyelinizačních onemocnění a malignit, jež mají být řešeny prostřednictvím dalších opatření k minimalizaci rizik (např. závažnost, stupeň, frekvence, doba do nástupu či reverzibilita nežádoucí příhody).

Informační kartička pacienta má obsahovat následující klíčové informace:

- Upozornění pro zdravotnické pracovníky ošetřující pacienta za jakýchkoli okolností, včetně urgentních situací, že pacient používá přípravek Cyltezo.
- Upozornění, že léčba přípravkem Cyltezo může zvýšit potenciální riziko závažných infekcí, sepse, tuberkulózy a oportunních infekcí, městnavého srdečního selhání, demyelinizačních onemocnění a malignit.
- Znamky nebo příznaky těchto bezpečnostních aspektů a kdy je nutné, aby pacient vyhledal pomoc zdravotnického pracovníka.
- Kontaktní údaje předepisujícího lékaře.

Soubor informací pro pacienty má obsahovat:

Příbalovou informaci

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová, dihydrát trehalosy, polysorbát 80 a voda na injekci. Kryt jehly injekční stříkačky obsahuje přírodní pryž (latex). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka
2 tampóny napuštěné alkoholem
2 předplněné injekční stříkačky
2 tampóny napuštěné alkoholem
4 předplněné injekční stříkačky
4 tampóny napuštěné alkoholem
6 předplněných injekčních stříkaček
6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

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

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1240/001 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/17/1240/002 2 předplněné injekční stříkačky
EU/1/17/1240/003 4 předplněné injekční stříkačky
EU/1/17/1240/004 6 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cyltezo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pro informace o uchovávání viz příbalová informace.
Pouze k jednorázovému použití.

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

Cyltezo 40 mg injekce
adalimumabum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno 0,8ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová, dihydrát trehalosy, polysorbát 80 a voda na injekci. Krypt jehly injekční stříkačky obsahuje přírodní pryž (latex). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero

2 tampóny napuštěné alkoholem

2 předplněná pera

2 tampóny napuštěné alkoholem

4 předplněná pera

4 tampóny napuštěné alkoholem

6 předplněných per

6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1240/005 1 předplněné pero

EU/1/17/1240/006 2 předplněná pera

EU/1/17/1240/007 4 předplněná pera

EU/1/17/1240/008 6 předplněných per

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cyltezo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:
SN:
NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pro informace o uchovávání viz příbalová informace.
Pouze k jednorázovému použití.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA PERU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Cyltezo 40 mg injekce
adalimumabum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Cyltezo a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartičku vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cyltezo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cyltezo používat
3. Jak se přípravek Cyltezo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cyltezo uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Cyltezo a k čemu se používá

Přípravek Cyltezo obsahuje léčivou látku adalimumab, což je lék, který působí na imunitní (obranný) systém těla.

Přípravek Cyltezo je určen k léčbě níže uvedených zánětlivých onemocnění:

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

Léčivá látka přípravku Cyltezo, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifické cíle.

Vazebným cílem adalimumabu je bílkovina, které se říká tumor nekrotizující faktor (TNF α) a která je přítomna ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění uvedených výše. Vazbou na TNF α

potlačuje přípravek Cyltezo u těchto onemocnění zánětlivý proces.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

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

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

Přípravek Cyltezo může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšit tělesné funkce.

Přípravek Cyltezo se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Vás lékař považuje methotrexát za pro Vás nevhodný, může se přípravek Cyltezo podávat samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

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

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Pacienti mohou zpočátku užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nepůsobí dostatečně, pak pacienti k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy dostanou přípravek Cyltezo.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nepůsobí dostatečně, pak ke zmírnění známek a příznaků tohoto onemocnění dostanete přípravek Cyltezo.

Psoriatická artritida

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

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Cyltezo může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit tělesné funkce.

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje zarudlými, odlupujícími se, na povrchu zatvrdlými plochami kůže, krytými stříbřitými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich drolení, zesílení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémy s imunitním systémem organismu, které vedou ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Cyltezo se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých lokální léčba a fototerapie neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acné inversa) je chronické a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), ze kterých může vytékat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Cyltezo pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky nepůsobí dostatečně, bude Vám podán přípravek Cyltezo.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu.

Adalimumab se používá k léčbě Crohnovy choroby u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nepůsobí dostatečně, pak ke zmírnění známek a příznaků tohoto onemocnění dostanete přípravek Cyltezo.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě ulcerózní kolitidy u dospělých. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky nepůsobí dostatečně, pak ke zmírnění známek a příznaků tohoto onemocnění dostanete přípravek Cyltezo.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Přípravek Cyltezo tento zánět potlačuje.

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě

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

Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se přes zorné pole).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cyltezo používat

Nepoužívejte přípravek Cyltezo

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

- Jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Cyltezo se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, sípání, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Cyltezo a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou ve vzácných případech ohrožovat život.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované (místní) infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Cyltezo na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Cyltezo můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte poškozenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi, jiné oportunní infekce (neobvyklé infekce, které souvisí s oslabením imunitního systému) a sepsi (otravu krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Cyltezo.

Tuberkulóza

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Cyltezo Vás lékař vyšetří, zda se známky a příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že jste byl(a) na tuberkulózu preventivně přeléčen(a). Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Infekce související s cestováním/opakované infekce

- Sdělte svému lékaři, pokud pobýváte nebo cestujete do oblastí, kde se endemicky (ohraničený výskyt v dané oblasti) vyskytují plísněvé infekce jako je histoplazmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Virus hepatitidy typu B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být v nebezpečí nakažení se infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Přípravek Cyltezo může reaktivovat (obnovit) HBV infekci u lidí, kteří jsou nositeli tohoto viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace infekce HBV život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Cyltezo náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař byste měli věnovat zvýšenou pozornost známám infekce během léčby přípravkem Cyltezo. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky infekce, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud máte podstoupit operaci nebo stomatologický (zubní) výkon, informujte, prosím, svého lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Cyltezo. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Cyltezo.

Demyelinizační onemocnění

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

Očkovací látky

- Během léčby přípravkem Cyltezo nesmíte dostat určité očkovací látky, protože obsahují oslabené, ale živé formy bakterií nebo virů způsobujících dané onemocnění a mohly by vyvolat infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a). Doporučuje se, aby děti absolvovaly pokud možno všechna očkování plánovaná pro jejich věk ještě před zahájením léčby přípravkem Cyltezo. Pokud jste přípravek Cyltezo používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Cyltezo v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

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

Horečka, tvorba modřin, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nedokáže organismus vytvářet dostatek krvinek působících proti infekcím nebo pomáhajících při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, lehce se Vám tvoří modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledý(á), ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF α byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší než průměrné riziko vzniku lymfomu (rakoviny postihující mízní systém) a leukemie (rakoviny postihující krev a kostní dřeň). Jestliže

používáte přípravek Cyltezo, riziko onemocnění lymfomem, leukemií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Cyltezo.

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

Lupus-like syndrom

- Léčba přípravkem Cyltezo může vzácně vést k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je přetrvávající, jinak nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Cyltezo používat.
- Přípravek Cyltezo nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Pokud se doporučují dávky jiné než 40 mg, nepoužívejte 40mg předplněnou injekční stříkačku.

Další léčivé přípravky a přípravek Cyltezo

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

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

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

Těhotenství a kojení

- Máte zvážít použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Cyltezo.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Cyltezo má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala přípravek Cyltezo, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek Cyltezo neužívaly.
- Přípravek Cyltezo lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Cyltezo během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.

- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Cyltezo. Více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Kryt jehly injekční stříkačky obsahuje latex

Vnitřní část krytu injekční stříkačky (kryt jehly) obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex.

Cyltezo obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Cyltezo používá

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

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

Obvyklá dávka přípravku pro dospělé s revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny.

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

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

Děti, dospívající a dospělí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

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

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero. Není tedy možné použít přípravek Cyltezo u dětí, jimž má být podána dávka nižší než plných 40 mg. Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

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

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

Děti, dospívající a dospělí s entezopatickou artritidou

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

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero. Není tedy možné použít přípravek Cyltezo u dětí, jimž má být podána dávka nižší než plných 40 mg.

Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

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

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

Dospělí s psoriázou

Obvyklé dávkování přípravku u dospělých s psoriázou je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. V léčbě přípravkem Cyltezo musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. V závislosti na Vaší reakci na léčbu může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s ložiskovou psoriázou

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

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero. Není tedy možné použít přípravek Cyltezo u dětí, jimž má být podána dávka nižší než plných 40 mg. Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

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

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

Dospělí s hidradenitis suppurativa

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

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

Doporučené dávkování přípravku Cyltezo je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje následujícím týdnem. Pokud tato dávka nepůsobí dostatečně, může lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Dospělí s Crohnovou chorobou

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

Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

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

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero. Není tedy možné použít přípravek Cyltezo u dětí, jimž má být podána dávka nižší než plných 40 mg. Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

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

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

Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nepůsobí dostatečně, může lékař zvýšit dávkování až na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dospělí s ulcerózní kolitidou

Obvyklá dávka přípravku Cyltezo u dospělých s ulcerózní kolitidou je 160 mg (jako čtyři 40mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40mg injekce ve dvou po sobě následujících dnech) v týdnu 0 a 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) v týdnu 2 a následně 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nepůsobí dostatečně, může Vám lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dospělí s neinfekční uveitidou

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

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

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

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

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero. Není tedy možné použít přípravek Cyltezo u dětí, jimž má být podána dávka nižší než plných 40 mg. Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

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

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

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

Způsob a cesta podání

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

Podrobné pokyny k tomu, jak si máte aplikovat injekci přípravku Cyltezo, naleznete v bodě 7, „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Cyltezo, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Cyltezo častěji, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlíte mu, že jste použil(a) větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte krabičku od léku, a to i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Cyltezo

Pokud si zapomenete aplikovat injekci, měl(a) byste si ji podat ihned, jak si vzpomenete. Poté si aplikujte další dávku v den podle plánovaného schématu, jako kdybyste si nezapomněl(a) aplikovat předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Cyltezo

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Cyltezo přerušit, musí být konzultováno s Vaším lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout do 4 měsíců nebo později po poslední injekci přípravku Cyltezo.

Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytnou tyto nežádoucí účinky:

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné příznaky alergické reakce;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- obtíže s dechem či polykáním;
- dušnost, která se zhorší při námaze nebo v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky:

- příznaky infekce, jako je horečka, pocit nevolnosti, zranění, problémy se zuby, pálení při močení;
- pocit slabosti nebo únavy;
- kašel;
- brnění;
- znecitlivění;
- dvojité vidění;
- slabost horních nebo dolních končetin;
- otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- známky a příznaky naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedených nežádoucích účinků, které byly pozorovány při používání adalimumabu.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- reakce v místě injekce (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- poruchy spánku;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, píchání nebo znecitlivění;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- zánět v oku;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (závrat');
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhý otok se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dušnost;
- krvácení v zažívacím ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- zpětný vstup žaludečních šťáv do jícnu (refluxní choroba jícnu);
- sicca syndrom (včetně suchých očí a sucha v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- zánět kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otok (nahromadění tekutiny v těle, které způsobuje zduření postižené tkáně);

- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

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

- oportunní infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním);
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina;
- včetně rakoviny mízního systému (lymfom) a melanomu (druh rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako nemoc zvaná sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat dušnost nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév;
- plicní onemocnění způsobující dušnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- otok tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence (neplodnost);
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob):

- leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako zánět optického nervu v oku a Guillain-Barré syndrom, onemocnění, které může způsobit svalovou slabost, neobvyklé pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;
- hepatitida (žloutenka);
- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolest hlavy a vyrážku);

- otok na tváři spojený s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erytematodes);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožní rakoviny);
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývaného dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktát dehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátů v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

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

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob):

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a destiček v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cyltezo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

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

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat jednotlivé předplněné injekční stříkačky přípravku Cyltezo při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 14 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmuta z chladničky a ponechána při pokojové teplotě, stříkačka **musí být použita do 14 dní nebo zlikvidována**, a to i v situaci, kdy je vrácena zpět do chladničky.

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

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cyltezo obsahuje

Léčivou látkou je adalimumabum.

Pomocnými látkami jsou trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová, dihydrát trehalosy, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak přípravek Cyltezo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cyltezo 40 mg injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako 0,8 ml sterilního, čirého až lehce opalescentního roztoku 40 mg adalimumabu.

Předplněná injekční stříkačka Cyltezo je vyrobena ze skla. Jedno balení určené pro použití pacientem obsahuje 1, 2, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček a 2, 2, 4 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Cyltezo je k dispozici jako předplněná injekční stříkačka a/nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v MM.RRRR.

Další zdroje informací

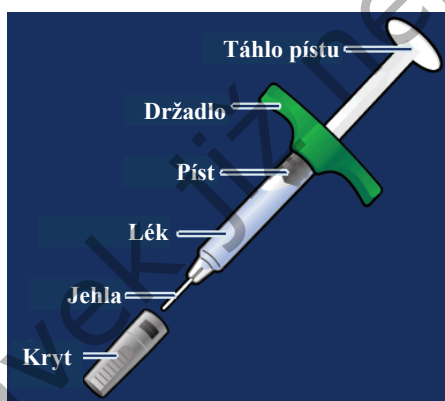
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

- V následujících pokynech je vysvětleno, jak si máte podat podkožní (subkutánní) injekci přípravku Cyltezo pomocí předplněné injekční stříkačky. Nejdříve si všechny pokyny pečlivě přečtěte a pak je postupně provádějte.
- Lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vás seznámí s postupem, jak si injekci sám (sama) podat.
- **NEPOKOUŠEJTE SE** podat si injekci sám (sama), dokud si nebudete jistý(á), že rozumíte tomu, jak injekci připravit a jak si ji podat.
- Po řádném nácviku si můžete injekci podat sám (sama) nebo to může provádět jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.
- Každou předplněnou injekční stříkačku použijte pouze k podání jedné injekce.
- Uchovávejte mimo dosah dětí.

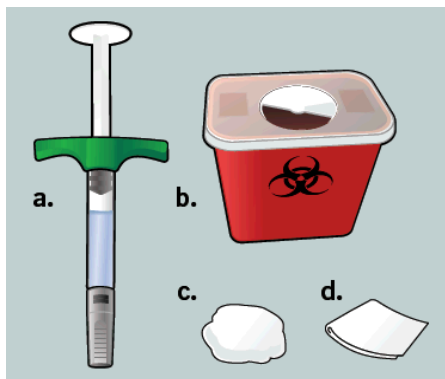
Cyltezo předplněná injekční stříkačka.

Předplněná injekční stříkačka přípravku Cyltezo je injekční stříkačka k jednorázovému použití, pomocí které se aplikuje předem nastavená dávka přípravku.



- **NESNÍMEJTE** kryt, dokud nejste připraven(a) na podání injekce (krok 6).

1) Připravte si potřebný materiál



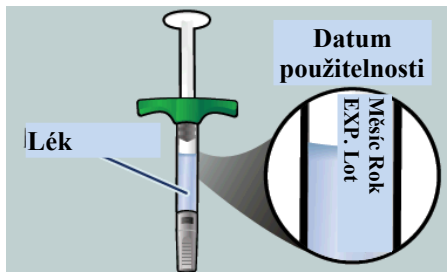
Na **čistý, rovný povrch** si připravte potřebný materiál:

- a. Jedna předplněná injekční stříkačka s přípravkem Cyltezo vyjmutá z chladničky. **Vyčkejte 30 minut**, než se přípravek ohřeje. Injekce přípravku, který je chladný, může způsobit nepříjemné pocity.

- b. Nádoba na „ostré předměty“ (není součástí balení)
- c. Vatový tampón nebo gáza (není součástí balení)
- d. Tampón napuštěný alkoholem

Pokud nemáte veškerý materiál uvedený výše, obraťte se před dalším postupem na svého lékárníka.

2) Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku



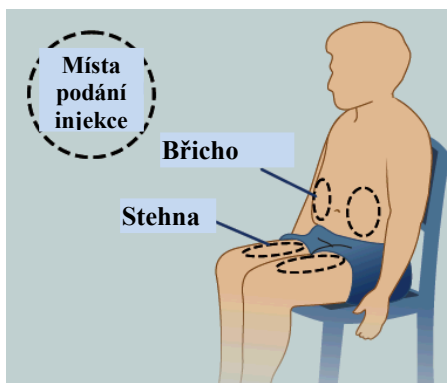
- Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku přípravku Cyltezo, lék a dobu použitelnosti.
- Je normální, pokud uvidíte vzduchovou bublinu. Před injekcí není nutné vzduchovou bublinu odstranit.
- Předplněnou injekční stříkačku **NEPOUŽÍVEJTE**, pokud:
 - uplynula doba použitelnosti uvedená na předplněné injekční stříkačce nebo krabičce
 - je přípravek zakalený, má změněnou barvu, je zmrzlý nebo pokud obsahuje vločky nebo částice
 - je předplněná injekční stříkačka prasklá, poškozená nebo netěsní
 - předplněná injekční stříkačka již byla použita
 - předplněná injekční stříkačka byla ponechána na přímém světle

3) Umyjte si ruce



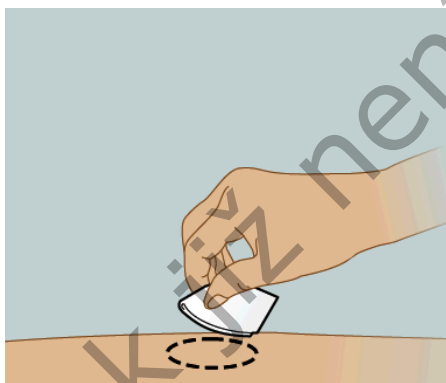
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou a pak je úplně osušte.

4) Zvolte místo podání injekce



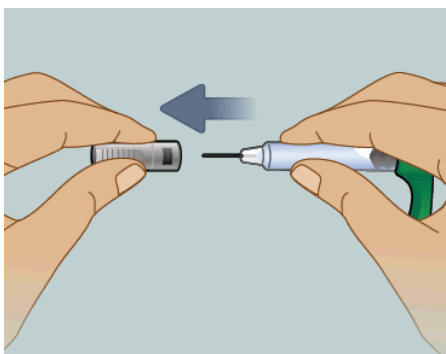
- Zvolte místo na **horní části stehen nebo na bříše** (nejméně 5 centimetrů od pupku).
- Při každé injekci zvolte jiné místo, a to nejméně 2,5 cm od předchozího místa.
- Nevybírejte oblasti kůže, které jsou bolestivé, kde jsou podlitiny nebo jizvy.
- Injekci nepodávejte přes oděv.

5) Očistěte místo podání injekce



- Pro očištění vybraného místa podání injekce použijte tampón napuštěný alkoholem.
- Před podáním injekce se této plochy kůže již nedotýkejte.

6) Sejměte kryt



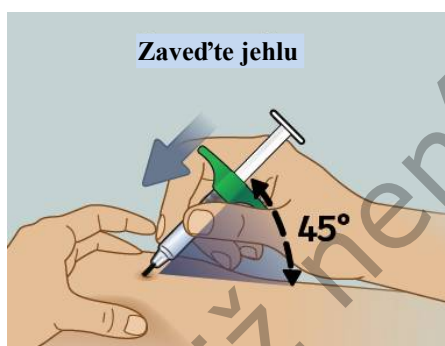
- Jemně sejměte kryt tak, že jej v přímém směru stáhnete. Nedotýkejte se jehly a zabraňte dotyku jehly s jinými předměty.
- Kryt vyhoďte do nádoby na „ostré předměty“.
- Na jehlu kryt znovu nenasazujte.

7) Stiskněte kůži



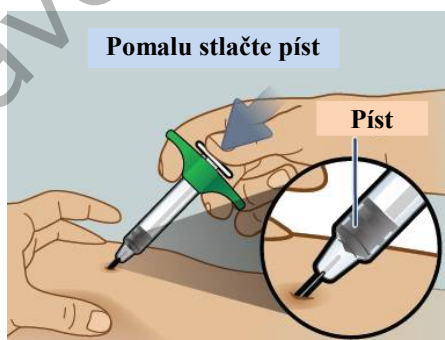
- Jemně stiskněte kůži kolem očištěného místa podání injekce a pevně ji přidržte. Injekci podáte do této vyvýšené oblasti kůže.

8) Zaveďte jehlu



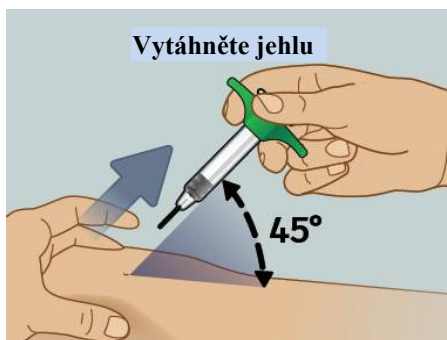
- Držte injekční stříkačku asi v úhlu 45 stupňů k místu podání injekce, pak zaveďte jehlu do kůže rychlým a plynulým pohybem.

9) Podejte injekci

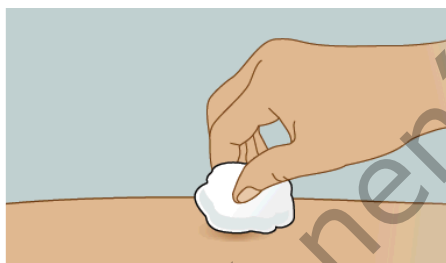


- Palcem pomalu zmáčkněte píst, dokud není podán veškerý přípravek v injekční stříkačce. Píst by měl narazit na dno injekční stříkačky.

10) Vytáhněte jehlu z kůže



- Vytáhněte jehlu z kůže ve stejném úhlu, v jakém jste ji zavedl(a) (45 stupňů).
- Nedotýkejte se jehly.
- Pokud je třeba, přitlačte místo podání injekce bavlněným tampónem nebo gázou, abyste zabránil(a) krvácení.
- Místo podání injekce netřete.



11) Vyhod'te předplněnou injekční stříkačku



- Předplněnou injekční stříkačku přípravku Cyltezo vyhod'te do nádoby na „ostré předměty“.
- Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte opakovaně.
- Uchovávejte vždy nádobu na „ostré předměty“ mimo dohled a dosah dětí.
- **NEVYHAZUJTE** (nelikvidujte) předplněné injekční stříkačky do domácího odpadu.

Pokud budete mít při podání injekce jakékoli problémy, další předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Cyltezo již nepoužívejte. Kontaktujte svého lékaře.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cyltezo 40 mg injekční roztok v předplněném peru adalimumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Cyltezo a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartičku vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cyltezo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cyltezo používat
3. Jak se přípravek Cyltezo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cyltezo uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Cyltezo a k čemu se používá

Přípravek Cyltezo obsahuje léčivou látku adalimumab, což je lék, který působí na imunitní (obranný) systém těla.

Přípravek Cyltezo je určen k léčbě níže uvedených zánětlivých onemocnění:

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

Léčivá látka přípravku Cyltezo, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifické cíle.

Vazebným cílem adalimumabu je bílkovina, které se říká tumor nekrotizující faktor (TNF α), a která je přítomna ve zvýšené koncentraci u zánětlivých onemocnění uvedených výše. Vazbou na TNF α

potlačuje přípravek Cyltezo u těchto onemocnění zánětlivý proces.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

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

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

Přípravek Cyltezo může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšit tělesné funkce.

Přípravek Cyltezo se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Vás lékař považuje methotrexát za pro Vás nevhodný, může se přípravek Cyltezo podávat samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

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

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Pacienti mohou zpočátku užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nepůsobí dostatečně, pak pacienti k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy dostanou přípravek Cyltezo.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nepůsobí dostatečně, pak ke zmírnění známek a příznaků tohoto onemocnění dostanete přípravek Cyltezo.

Psoriatická artritida

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

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Cyltezo může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit tělesné funkce.

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje zarudlými, odlupujícími se, na povrchu zatvrdlými plochami kůže, krytými stříbřitými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich drolení, zesílení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémy s imunitním systémem organismu, které vedou ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Cyltezo se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých lokální léčba a fototerapie neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acné inversa) je chronické a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), ze kterých může vytékat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Cyltezo pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky nepůsobí dostatečně, bude Vám podán přípravek Cyltezo.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu.

Adalimumab se používá k léčbě Crohnovy choroby u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nepůsobí dostatečně, pak ke zmírnění známek a příznaků tohoto onemocnění dostanete přípravek Cyltezo.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě ulcerózní kolitidy u dospělých. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky nepůsobí dostatečně, pak ke zmírnění známek a příznaků tohoto onemocnění dostanete přípravek Cyltezo.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Přípravek Cyltezo tento zánět potlačuje.

Přípravek Cyltezo se používá k léčbě

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

Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se přes zorné pole).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cyltezo používat

Nepoužívejte přípravek Cyltezo

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

- Jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Cyltezo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, sípání, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Cyltezo a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou ve vzácných případech ohrožovat život.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované (místní) infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Cyltezo na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Cyltezo můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte poškozenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi, jiné oportunní infekce (neobvyklé infekce, které souvisejí s oslabením imunitního systému) a sepsi (otravu krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Cyltezo.

Tuberkulóza

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Cyltezo Vás lékař vyšetří, zda se známky a příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že jste byl(a) na tuberkulózu preventivně přeléčen(a). Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Infekce související s cestováním/opakované infekce

- Sdělte svému lékaři, pokud pobýváte nebo cestujete do oblastí, kde se endemicky (ohraničený výskyt v dané oblasti) vyskytují plísněvé infekce jako je histoplazmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Virus hepatitidy typu B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být v nebezpečí nakažení se infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Přípravek Cyltezo může reaktivovat (obnovit) HBV infekci u lidí, kteří jsou nositeli tohoto viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace infekce HBV život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Cyltezo náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař byste měli věnovat zvýšenou pozornost známám infekce během léčby přípravkem Cyltezo. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky infekce, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud máte podstoupit operaci nebo stomatologický (zubní) výkon, informujte, prosím, svého lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Cyltezo. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Cyltezo.

Demyelinizační onemocnění

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

Očkovací látky

- Během léčby přípravkem Cyltezo nesmíte dostat určité očkovací látky, protože obsahují oslabené, ale živé formy bakterií nebo virů způsobujících dané onemocnění a mohly by vyvolat infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a). Doporučuje se, aby děti absolvovaly pokud možno všechna očkování plánovaná pro jejich věk ještě před zahájením léčby přípravkem Cyltezo. Pokud jste přípravek Cyltezo používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Cyltezo v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

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

Horečka, tvorba modřin, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nedokáže organismus vytvářet dostatek krvinek působících proti infekcím nebo pomáhajících při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, lehce se Vám tvoří modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledý(á), ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF α byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší než průměrné riziko vzniku lymfomu (rakoviny postihující mízní systém) a leukemie (rakoviny postihující krev a kostní dřeň). Jestliže

používáte přípravek Cyltezo, riziko onemocnění lymfomem, leukemií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Cyltezo.

U pacientů léčených adalimumabem byly navíc pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající poškozené oblasti nebo znaménka změní vzhled, sdělte to lékaři.

- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným blokátorem TNF α , byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF α vhodná.

Lupus-like syndrom

- Léčba přípravkem Cyltezo může vzácně vést k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je přetrvávající, jinak nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Cyltezo používat.
- Přípravek Cyltezo nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Pokud se doporučují dávky jiné než 40 mg, nepoužívejte 40mg předplněnou injekční stříkačku.

Další léčivé přípravky a přípravek Cyltezo

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

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

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

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Cyltezo.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Cyltezo má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala přípravek Cyltezo, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek Cyltezo neužívaly.
- Přípravek Cyltezo lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Cyltezo během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.

- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Cyltezo. Více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Kryt jehly injekční stříkačky obsahuje latex

Vnitřní část krytu injekční stříkačky (kryt jehly) obsahuje přírodní pryž (latex). To může způsobit závažné alergické reakce u pacientů citlivých na latex.

Cyltezo obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Cyltezo používá

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

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

Obvyklá dávka přípravku pro dospělé s revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny.

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

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

Děti, dospívající a dospělí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

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

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero. Není tedy možné použít přípravek Cyltezo u dětí, jimž má být podána dávka nižší než plných 40 mg. Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

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

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

Děti, dospívající a dospělí s entezopatickou artritidou

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

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero. Není tedy možné použít přípravek Cyltezo u dětí, jimž má být podána dávka nižší než plných 40 mg.

Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

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

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

Dospělí s psoriázou

Obvyklé dávkování přípravku u dospělých s psoriázou je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), následované dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. V léčbě přípravkem Cyltezo musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. V závislosti na Vaší reakci na léčbu může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s ložiskovou psoriázou

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

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero. Není tedy možné použít přípravek Cyltezo u dětí, jimž má být podána dávka nižší než plných 40 mg. Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

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

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

Dospělí s hidradenitis suppurativa

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

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

Doporučené dávkování přípravku Cyltezo je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje následujícím týdnem. Pokud tato dávka nepůsobí dostatečně, může lékař zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Dospělí s Crohnovou chorobou

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

Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

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

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero. Není tedy možné použít přípravek Cyltezo u dětí, jimž má být podána dávka nižší než plných 40 mg. Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

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

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

Poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nepůsobí dostatečně, může lékař zvýšit dávkování až na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dospělí s ulcerózní kolitidou

Obvyklá dávka přípravku Cyltezo u dospělých s ulcerózní kolitidou je 160 mg (jako čtyři 40mg injekce v jednom dni nebo jako dvě 40mg injekce ve dvou po sobě následujících dnech) v týdnu 0 a 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) v týdnu 2 a následně 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka nepůsobí dostatečně, může Vám lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dospělí s neinfekční uveitidou

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

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

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

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

Přípravek Cyltezo je k dispozici pouze jako 40mg předplněná injekční stříkačka a předplněné pero. Není tedy možné použít přípravek Cyltezo u dětí, jimž má být podána dávka nižší než plných 40 mg. Je-li nutné podat jinou dávku, je třeba použít jiné přípravky obsahující adalimumab, jež takovou možnost nabízejí.

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

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

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

Způsob a cesta podání

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

Podrobné pokyny k tomu, jak si máte aplikovat injekci přípravku Cyltezo, naleznete v bodě 7, „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Cyltezo, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Cyltezo častěji, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlíte mu, že jste použil(a) větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte krabičku od léku, a to i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Cyltezo

Pokud si zapomenete aplikovat injekci, měl(a) byste si ji podat ihned, jak si vzpomenete. Poté si aplikujte další dávku v den podle plánovaného schématu, jako kdybyste si nezapomněl(a) aplikovat předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Cyltezo

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Cyltezo přerušit, musí být konzultováno s Vaším lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout do 4 měsíců nebo později po poslední injekci přípravku Cyltezo.

Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytnou tyto nežádoucí účinky:

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné příznaky alergické reakce;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- obtíže s dechem či polykáním;
- dušnost, která se zhorší při námaze nebo v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky:

- příznaky infekce, jako je horečka, pocit nevolnosti, zranění, problémy se zuby, pálení při močení;
- pocit slabosti nebo únavy;
- kašel;
- brnění;
- znecitlivění;
- dvojité vidění;
- slabost horních nebo dolních končetin;
- otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- známky a příznaky naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou být známkami níže uvedených nežádoucích účinků, které byly pozorovány při používání adalimumabu.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- reakce v místě injekce (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- poruchy spánku;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, píchání nebo znecitlivění;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- zánět v oku;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (závrat');
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhý otok se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dušnost;
- krvácení v zažívacím ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- zpětný vstup žaludečních šťáv do jícnu (refluxní choroba jícnu);
- sicca syndrom (včetně suchých očí a sucha v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- zánět kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otok (nahromadění tekutiny v těle, které způsobuje zduření postižené tkáně);

- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

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

- oportunní infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním);
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina;
- včetně rakoviny mízního systému (lymfom) a melanomu (druh rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako nemoc zvaná sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat dušnost nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městek, blokáda krevních cév;
- plicní onemocnění způsobující dušnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- otok tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence (neplodnost);
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob):

- leukemie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako zánět optického nervu v oku a Guillain-Barré syndrom, onemocnění, které může způsobit svalovou slabost, neobvyklé pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;
- hepatitida (žloutenka);
- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevens-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolest hlavy a vyrážku);
- otok na tváři spojený s alergickými reakcemi;

- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erytematodes);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožní rakoviny);
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývaného dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktát dehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátek v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

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

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob):

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a destiček v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cyltezo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat jednotlivá předplněná pera přípravku Cyltezo při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 14 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmuto z chladničky a ponecháno při pokojové teplotě, pero **musí být použito do 14 dní nebo zlikvidováno**, a to i v situaci, kdy je vráceno zpět do chladničky.

Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste pero poprvé vyjmul(a) z chladničky, a také datum, po jehož uplynutí je třeba je znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cyltezo obsahuje

Léčivou látkou je adalimumabum.

Pomocnými látkami jsou trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová, dihydrát trehalosy, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak přípravek Cyltezo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cyltezo 40 mg injekční roztok (injekce) v předplněném peru je dodáván jako 0,8 ml sterilního, čirého až lehce opalescentního roztoku 40 mg adalimumabu.

Předplněné pero Cyltezo je pero bílé a zelené barvy s šedým krytem k jednorázovému použití, které obsahuje skleněnou injekční stříkačku s přípravkem Cyltezo. Na každé straně pera je okénko, ve kterém můžete vidět roztok přípravku Cyltezo uvnitř injekční stříkačky.

Předplněné pero Cyltezo je k dispozici v baleních, která obsahují 1, 2, 4 nebo 6 předplněných per. 1 předplněné pero je dodáváno se 2 tampóny napuštěnými alkoholem (1 náhradní). V baleních se 2, 4 a 6 předplněnými pery je každé předplněné pero dodáváno s 1 tampónem napuštěným alkoholem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Cyltezo je k dispozici jako předplněná injekční stříkačka a/nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v MM.RRRR.

Další zdroje informací

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

7. Návod k použití

- V následujících pokynech je vysvětleno, jak si máte podat podkožní (subkutánní) injekci přípravku Cyltezo pomocí předplněného pera. Nejdříve si všechny pokyny pečlivě přečtěte a pak je postupně provádějte.
- Lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vás seznámí s postupem, jak si injekci sám (sama) podat.
- **NEPOKOUŠEJTE SE** podat si injekci sám (sama), dokud si nebudete jistý(á), že rozumíte tomu, jak injekci připravit a jak si ji podat.
- Po řádném nácviku si můžete injekci podat sám (sama) nebo to může provádět jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel či přítelkyně.
- Každé předplněné pero použijte pouze k podání jedné injekce.
- Uchovávejte mimo dosah dětí.

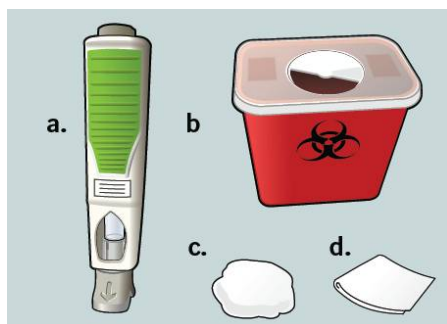
Cyltezo předplněné pero.

Pero přípravku Cyltezo je předplněné pero k jednorázovému použití, pomocí kterého se aplikuje předem nastavená dávka léku.



- **NESNÍMEJTE** kryt, dokud nejste připraven(a) na podání injekce (krok 6).

1) Připravte si potřebný materiál



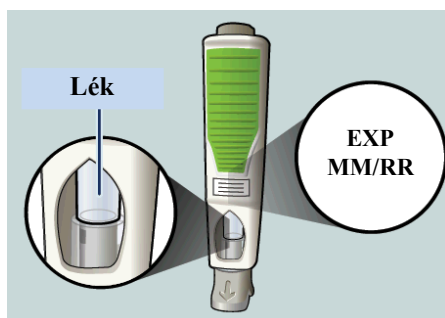
Na **čistý, rovný povrch** si připravte potřebný materiál:

- Jedno předplněné pero s přípravkem Cyltezo vyjmuté z chladničky. **Vyčkejte 30 minut**, než se přípravek ohřeje. Injekce přípravku, který je chladný, může způsobit nepříjemné pocity.
- Nádoba na „ostré předměty“ (není součástí balení)
- Vatový tampón nebo gáza (není součástí balení)

- d. Tampón napuštěný alkoholem

Pokud nemáte veškerý materiál uvedený výše, obraťte se před dalším postupem na svého lékárníka.

2) Zkontrolujte předplněné pero



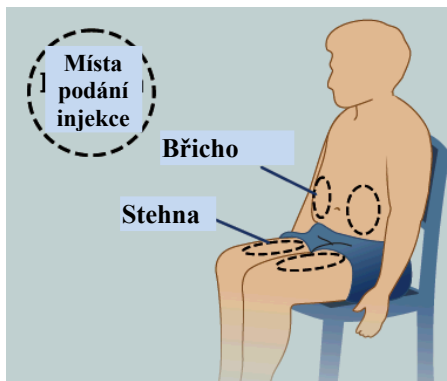
- Zkontrolujte předplněné pero přípravku Cyltezo, lék a dobu použitelnosti.
- Je normální, pokud v léku uvidíte jednu nebo více vzduchových bublin.
- Pero **NEPOUŽÍVEJTE**, pokud:
 - uplynula doba použitelnosti uvedená na peru nebo krabičce
 - je přípravek zakalený, má změněnou barvu, je zmrzlý nebo pokud obsahuje vločky nebo částice
 - je pero prasklé, poškozené nebo netěsní
 - pero již bylo použito
 - pero spadlo
 - pero bylo ponecháno na přímém světle

3) Umyjte si ruce



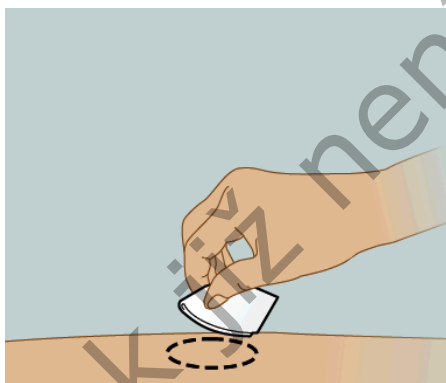
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou a pak je úplně osušte.

4) Zvolte místo podání injekce



- Zvolte místo na **horní části stehen nebo na břicho** (nejméně 5 centimetrů od pupku).
- Při každé injekci zvolte jiné místo, a to nejméně 2,5 cm od předchozího místa.
- Nevybírejte oblasti kůže, které jsou bolestivé, na kterých jsou podlitiny nebo jizvy.
- Injekci nepodávejte přes oděv.

5) Očistěte místo podání injekce



- Pro očištění vybraného místa podání injekce použijte tampón napuštěný alkoholem.
- Před podáním injekce se této plochy kůže již nedotýkejte.

6) Sejměte kryt



- Jemně sejměte kryt tak, že jej přímo vysunete. Krytem neotáčejte. Otáčení by mohlo poškodit jehlu.
- Kryt vyhoďte do nádoby na „ostré předměty“.

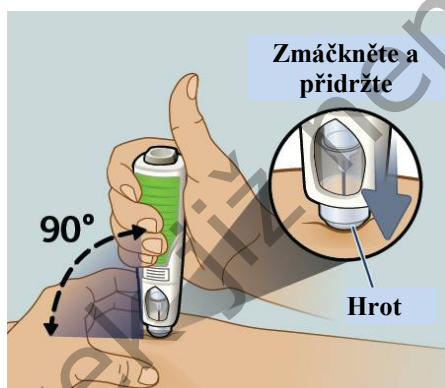
7) Stiskněte kůži



- Jemně stiskněte kůži kolem očištěného místa podání injekce a pevně ji přidržte. Injekci podáte do této vyvýšené oblasti kůže.
- Před podáním injekce si přečtete pokyny v krocích A-C v bodě 8, kde jsou uvedeny informace o správném způsobu podání dávky.

8) Před podáním injekce si přečtete pokyny v krocích A-C, kde jsou uvedeny informace o správném způsobu podání dávky

A. Připravte se na podání dávky



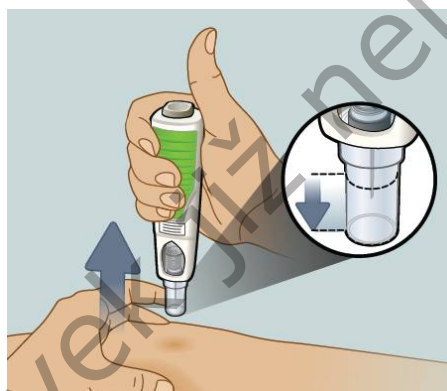
- Držte pero kolmo (v úhlu 90°) k místu podání injekce. Snažte se nezakrývat okénko rukou.
- Přitlačte hrot pevně proti zmáčknutému místu podání injekce. Injekční tlačítko se odemkne a bude připraveno k použití.

B. Podejte dávku

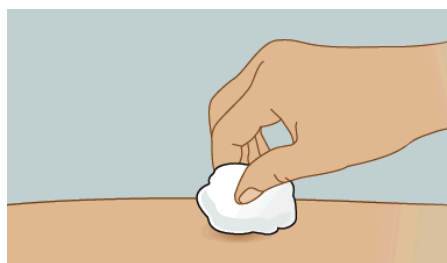


- Podejte **celou dávku**:
 - Jednou stiskněte injekční tlačítko (uslyšíte „cvaknutí“, které označuje zahájení injekce), držte pero pevně na kůži a **pomalu napočítejte do 10**.
 - S perem během injekce nehýbejte.
- Předtím, než pero vyjmete z kůže, se ujistěte, že byla podána celá dávka. K tomu došlo, pokud píst (je vidět v okénku) dosáhl dna pera.

C. Vytáhněte pero



- Vytáhněte pero v přímém směru z kůže. Kryt hrotu jehly automaticky klesne tak, aby jehlu zakryl.
- Pokud je třeba, přitlačte místo podání injekce bavlněným tampónem nebo gázou, abyste zabránil(a) krvácení.
- Místo podání injekce netřete.



9) Vyhod'te pero



- Použité pero přípravku Cyltezo nepoužívejte opakovaně.
- Celé pero přípravku Cyltezo zlikvidujte do nádoby na „ostré předměty“.
- Uchovávejte vždy nádobu na „ostré předměty“ mimo dohled a dosah dětí.

Pokud budete mít při podání injekce jakékoli problémy, další pero s přípravkem Cyltezo již nepoužívejte. Kontaktujte svého lékaře.