

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protutijelo, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do blago opalescentna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, Cyltezo je indiciran za:

- liječenje umjereno teškog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u aktivnoj fazi u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti, uključujući metotreksat, nije postignut zadovoljavajući odgovor.
- liječenje teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni metotreksatom.

Cyltezo se može davati i u obliku monoterapije ako bolesnik ne podnosi metotreksat ili kada kontinuirana primjena metotreksata nije prikladna.

Prema radiološkim pretragama, Cyltezo usporava brzinu progresije oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju kada se uzima u kombinaciji s metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Adalimumab je, u kombinaciji s metotreksatom, indiciran za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih u kojih prethodnim liječenjem

jednim ili više antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. Adalimumab se može davati u obliku monoterapije u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak liječenja metotreksatom nije prikladan (za djelotvornost monoterapije vidjeti dio 5.1). Adalimumab nije ispitivan u bolesnika mlađih od 2 godine.

Artritis povezan s entezitisom

Adalimumab je indiciran za liječenje aktivnog artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalno liječenje (vidjeti dio 5.1).

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Cyltezo je indiciran za liječenje teškog oblika aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih osoba u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Cyltezo je indiciran za liječenje teškog oblika aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a u odraslih osoba, ali s objektivnim znakovima upale u obliku povišenog C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili nalaza magnetne rezonance (MRI), u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) ili koji ih ne podnose.

Psorijatični artritis

Cyltezo je indiciran za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti nije postignut zadovoljavajući odgovor. Pokazalo se da adalimumab smanjuje brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova mjerene radiološki u bolesnika s poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1) te da popravlja funkciju zglobova.

Psorijaza

Cyltezo je indiciran za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsko liječenje.

Plak psorijaza u djece

Cyltezo je indiciran za liječenje teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Cyltezo je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemsko liječenje gnojnog hidradenitisa (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Crohnova bolest

Cyltezo je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika u kojih, unatoč prethodnom potpunom i odgovarajućem tijeku liječenja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima, nije postignut odgovor ili u bolesnika koji ih ne podnose ili im je takvo liječenje kontraindicirano.

Crohnova bolest u djece

Cyltezo je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, uključujući primarnu nutritivnu terapiju i liječenje kortikosteroidom i/ili imunomodulatorom, ili u onih koji ne podnose ili u kojih su takve vrste liječenja kontraindicirane.

Ulcerozni kolitis

Cyltezo je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili koji ne podnose ili u kojih postoje medicinske kontraindikacije za takva liječenja.

Uveitis

Cyltezo je indiciran za liječenje neinfektivnog intermedijarnog, posteriornog i panuveitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide, kojima je potrebna poštena primjena kortikosteroida ili u kojih liječenje kortikosteroidima nije prikladno.

Uveitis u djece

Cyltezo je indiciran za liječenje kroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa u djece u dobi od 2 godine i starije u koje nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, koji ne podnose konvencionalno liječenje ili u kojih konvencionalno liječenje nije prikladno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Cyltezo moraju početi i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Cyltezo indiciran. Oftalmolozima se preporučuje posavjetovati se s odgovarajućim specijalistom prije početka liječenja lijekom Cyltezo (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji se liječe lijekom Cyltezo treba dati Karticu s upozorenjima za bolesnika.

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici ubrizgavanja injekcija, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka Cyltezo ako njihov liječnik procijeni da postoji takva mogućnost, uz medicinsko praćenje prema potrebi.

Tijekom liječenja lijekom Cyltezo potrebno je prilagoditi ostala istodobno primjenjivana liječenja (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulirajuće lijekove).

Doziranje

Reumatoidni artritis

U odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom preporučena doza lijeka Cyltezo iznosi 40 mg, a daje se u obliku jednokratne doze svaka dva tjedna putem supkutane injekcije. Za vrijeme liječenja lijekom Cyltezo treba nastaviti primjenu metotreksata.

Tijekom liječenja lijekom Cyltezo može se nastaviti s davanjem glukokortikoida, salicilata, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili analgetika. Za informacije o istodobnoj primjeni s antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a nisu metotreksat, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

U slučaju monoterapije, u nekih bolesnika u kojih je došlo do slabljenja odgovora na liječenje lijekom Cyltezo u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan može biti korisno povećati doziranje adalimumaba na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, potrebno je razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Prekid liječenja

Možda će biti potrebno prekinuti liječenje, primjerice prije kirurškog zahvata ili u slučaju ozbiljne infekcije.

Dostupni podaci upućuju na to da je ponovno uvođenje adalimumaba nakon prekida od 70 dana ili duže rezultiralo jednako intenzivnim kliničkim odgovorom i sličnim sigurnosnim profilom kao i primjena prije prekida liječenja.

Ankilozantni spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a te psorijatični artritis

U bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika s psorijatičnim artritisom preporučena doza lijeka Cyltezo iznosi 40 mg, a daje se u obliku jednokratne doze svaka dva tjedna putem supkutane injekcije.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, potrebno je razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Psorijaza

U odraslih bolesnika preporučena početna doza lijeka Cyltezo je 80 mg supkutano, nakon čega slijedi 40 mg supkutano svaka dva tjedna, počevši jedan tjedan nakon početne doze.

U slučaju da niti nakon 16 tjedana nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

U bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek Cyltezo u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan nakon 16 tjedana, može biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Potrebno je vrlo pažljivo procijeniti koristi i rizike kontinuiranog liječenja lijekom u dozi od 40 mg jednom tjedno ili 80 mg svaki drugi tjedan u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doziranja (vidjeti dio 5.1). Ako se s dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doziranje se potom može smanjiti na 40 mg svaka dva tjedna.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Preporučeni režim doziranja lijeka Cyltezo za odrasle bolesnike s gnojnim hidradenitisom je početna doza od 160 mg prvoga dana (primijenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje slijedi doza od 80 mg dva tjedna kasnije, 15. dana (primijenjena u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Dva tjedna kasnije (29. dan) liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan (primijenjena u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tijekom liječenja lijekom Cyltezo. Za bolesnika se preporučuje svakodnevno korištenje topikalne antiseptičke tekućine za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom tijekom liječenja lijekom Cyltezo.

U slučaju da niti nakon 12 tjedana nema poboljšanja, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Ako liječenje treba privremeno prekinuti, Cyltezo se kasnije može ponovno uvesti u dozi od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je periodički ocjenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest

Preporučena indukcijska doza lijeka Cyltezo u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću je 80 mg u nultom tjednu, praćena dozom od 40 mg u drugom tjednu. U slučaju postojanja potrebe za bržim odgovorom na liječenje, ono se može početi dozom od 160 mg u nultom tjednu (primijenjenom u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili u obliku dvije injekcije od 40 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu (primijenjenom u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), uz napomenu da je rizik od razvoja nuspojava veći prilikom indukcije.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan putem supkutane injekcije. Alternativno, ako je bolesnik prestao uzimati lijek Cyltezo, a znakovi i simptomi bolesti su se opet pojavili, Cyltezo se može ponovno primijeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primjeni lijeka Cyltezo kada je prekid liječenja trajao duže od 8 tjedana.

Tijekom liječenja održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom Cyltezo u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka Cyltezo svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Nekim bolesnicima koji ne odgovore na liječenja do 4. tjedna mogao bi koristiti nastavak liječenja održavanja do 12. tjedna. U slučaju da niti u tom razdoblju nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Ulcerozni kolitis

Preporučena indukcijska doza lijeka Cyltezo u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u nultom tjednu (primijenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu (primijenjena u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan putem supkutane injekcije.

Tijekom liječenja održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom Cyltezo u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka Cyltezo svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci upućuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 2-8 tjedana liječenja. U bolesnika u kojih u ovom razdoblju ne bude odgovora, liječenje lijekom Cyltezo ne treba nastaviti.

Uveitis

Preporučena doza lijeka Cyltezo u odraslih bolesnika s uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon koje slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Iskustvo s počinjanjem liječenja samo adalimumabom je ograničeno. Liječenje lijekom Cyltezo može se početi u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulacijskim lijekovima.

Doza istodobno primijenjenih kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkom praksom, počevši dva tjedna nakon početka liječenja lijekom Cyltezo.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u tim populacijama bolesnika te se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Lijek Cyltezo dostupan je samo u obliku napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo u pedijatrijskih bolesnika koji zahtijevaju dozu koja je manja od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 i više godina:

Preporučena doza adalimumaba za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 1). Cyltezo se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 1: Doza lijeka Cyltezo za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
10 kg do < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

- Nije primjenjivo. Lijek Cyltezo dostupan je samo u obliku napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice od 40 mg.

Dostupni podaci ukazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene adalimumaba u bolesnika mlađih od 2 godine za ovu indikaciju.

Artritis povezan s entezitisom:

Preporučena doza lijeka Cyltezo za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 2). Cyltezo se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 2: Doza lijeka Cyltezo za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

- Nije primjenjivo. Lijek Cyltezo dostupan je samo u obliku napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice od 40 mg.

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom mlađih od 6 godina.

Plak psorijaza u djece

Preporučena doza lijeka Cyltezo za bolesnike s plak psorijazom u dobi od 4 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 3). Cyltezo se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 3: Doza lijeka Cyltezo za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	-
≥ 30 kg	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze

- Nije primjenjivo. Lijek Cyltezo dostupan je samo u obliku napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice od 40 mg.

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 16 tjedana, potrebno je pažljivo razmotriti nastavak liječenja nakon tog razdoblja.

Ako je indicirano ponovno liječenje adalimumabom, potrebno je pridržavati se gore navedenih smjernica za doziranje i trajanje liječenja.

Sigurnost adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocjenjivala se tijekom srednjeg razdoblja od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine za ovu indikaciju.

Adolescentni gnojni hidradenitis (u dobi od 12 i više godina, minimalne tjelesne težine od 30 kg)

Nisu provedena klinička ispitivanja adalimumaba u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Doziranje adalimumaba u tih bolesnika utvrđeno je na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka Cyltezo je 80 mg u nultom tjednu, nakon koje se primjenjuje doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od prvog tjedna, putem supkutane injekcije.

U adolescentnih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek Cyltezo u dozi od

40 mg svaki drugi tjedan, može se razmotriti povećanje doziranja na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Ako je potrebno, primjena antibiotika se može nastaviti i tijekom liječenja lijekom Cyltezo. Za bolesnika se preporučuje svakodnevno korištenje topikalne antiseptičke tekućine za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom tijekom liječenja lijekom Cyltezo.

U slučaju da ni nakon 12 tjedana nema poboljšanja, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Ako liječenje treba privremeno prekinuti, lijek Cyltezo se kasnije, po potrebi, može ponovno uvesti.

Potrebno je periodički ocjenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti podatke za odrasle u dijelu 5.1).

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 12 godina za ovu indikaciju.

Crohnova bolest u djece

Preporučena doza lijeka Cyltezo za bolesnike s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 4). Cyltezo se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 4: Doza lijeka Cyltezo za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none">160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu	40 mg svaki drugi tjedan

- Nije primjenjivo. Lijek Cyltezo dostupan je samo u obliku napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice od 40 mg.

Bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja doziranja:

- < 40 kg: Nije primjenjivo. Lijek Cyltezo dostupan je samo u obliku napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice od 40 mg.
- ≥ 40 kg: 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

U slučaju da nema odgovora na liječenje do 12. tjedna, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 6 godina za ovu indikaciju.

Uveitis u djece

Preporučena doza lijeka Cyltezo za pedijatrijske bolesnike s uveitisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 5). Cyltezo se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Kod uveitisa u djece, nema iskustva s liječenjem adalimumabom bez istodobnog liječenja metotreksatom.

Tablica 5: Doza lijeka Cyltezo za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom

- Nije primjenjivo. Lijek Cyltezo dostupan je samo u obliku napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice od 40 mg.

Kad se uvodi liječenje adalimumabom može se primijeniti udarna doza od 40 mg za bolesnike tjelesne težine < 30 kg ili 80 mg za bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg tjedan dana prije početka terapije održavanja. Nisu dostupni klinički podaci o primjeni udarne doze adalimumaba u djece u dobi od < 6 godina (vidjeti dio 5.2).

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Ulcerozni kolitis u djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba u djece u dobi od 4 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine za ovu indikaciju.

Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis

Nema relevantne primjene adalimumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikacije ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa.

Način primjene

Cyltezo se primjenjuje putem supkutane injekcije. Cjelovite upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku.

Za bolesnike u kojih treba primijeniti manju od pune doze od 40 mg nije dostupan oblik za pedijatrijsku uporabu.

Za primjenu pune doze od 40 mg dostupna je napunjena štrcaljka/napunjena brizgalica od 40 mg.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije, poput sepse, i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA razred III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se unaprijedila sljedivost bioloških lijekova, potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

Infekcije

Za vrijeme liječenja antagonistima TNF-a bolesnici su podložniji ozbiljnim infekcijama. Oštećena funkcija pluća može povisiti rizik od nastanka infekcija. Bolesnike se stoga mora pomno pratiti prije, za vrijeme i nakon završetka liječenja lijekom Cyltezo zbog moguće pojave infekcija, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija adalimumaba može trajati i do četiri mjeseca, praćenje je potrebno nastaviti tijekom cijelog tog razdoblja.

Liječenje lijekom Cyltezo ne smije se početi u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. U bolesnika koji su bili izloženi tuberkulozi ili bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, prije početka liječenja treba razmotriti rizike i prednosti liječenja lijekom Cyltezo (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom Cyltezo razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Cyltezo mora se obustaviti ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te je potrebno započeti odgovarajuće antimikrobno ili antifungalno liječenje sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici trebaju oprezno razmotriti liječenje lijekom Cyltezo u bolesnika s ponavljajućim infekcijama u anamnezi ili podležućim stanjima koja pogoduju razvoju infekcija u bolesnika, uključujući istodobnu primjenu imunosupresivnih lijekova.

Ozbiljne infekcije

U bolesnika koji su primali adalimumab zabilježene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, uzrokovane bakterijama, mikobakterijama, invazivnim gljivicama, parazitima, virusima ili druge oportunističke infekcije poput listerioze, legioneloze i pneumocistisa.

Ostale ozbiljne infekcije primijećene u kliničkim ispitivanjima uključuju pneumoniju, pijelonefritis, septički artritis i septikemiju. Prijavljene su hospitalizacije ili smrtni ishodi povezani s infekcijama.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, uključujući reaktivaciju i razvoj tuberkuloze. Prijave su obuhvaćale slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Prije početka liječenja lijekom Cyltezo sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog i neaktivnog ("latentnog") oblika tuberkuloze. Te pretrage moraju obuhvaćati detaljnu ocjenu bolesnikove anamneze s obzirom na tuberkulozu ili eventualne ranije izloženosti osobama s aktivnom tuberkulozom te prijašnje i/ili sadašnje liječenje imunosupresivnim lijekovima. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće probirne testove (tj. tuberkulinski kožni test i rendgen pluća, uz pridržavanje lokalnih preporuka). Preporučuje se provođenje i rezultate tih pretraga upisati u Karticu s upozorenjima za bolesnika. Pritom liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da tuberkulinski kožni test može dati lažno negativne rezultate, pogotovo u teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se početi liječenje lijekom Cyltezo (vidjeti dio 4.3).

U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja.

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, potrebno je konzultirati liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze.

Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, prije početka liječenja lijekom Cyltezo mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Cyltezo u bolesnika s nekoliko faktora rizika ili sa značajnim faktorima rizika od tuberkuloze unatoč negativnom nalazu na tuberkulozu i u bolesnika s latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi u kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja.

Unatoč profilaksi tuberkuloze, zabilježeni su slučajevi reaktivacije tuberkuloze u bolesnika liječenih adalimumabom. U nekih bolesnika koji su bili uspješno liječeni zbog aktivne tuberkuloze, za vrijeme liječenja adalimumabom ponovno se razvila tuberkuloza.

Bolesnike se mora upozoriti da se obrate liječniku ako se za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Cyltezo pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Druge oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju adalimumab zabilježene su oportunističke infekcije, uključujući invazivne gljivične infekcije. Ove infekcije nisu uvijek bile prepoznate u bolesnika koji su primali antagoniste TNF-a, što je rezultiralo kašnjenjem s primjerenim liječenjem i ponekad dovelo do smrtnog ishoda.

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi kao što su vrućica, malaksalost, gubitak težine, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka Cyltezo. U ovih bolesnika dijagnozu i primjenu empirijskog antifungalnog liječenja potrebno je provesti uz savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva u liječenju bolesnika s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su uzimali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab, te koji su bili su kronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Prije početka liječenja lijekom Cyltezo bolesnike je potrebno testirati na HBV infekciju. U bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka Cyltezo mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom cijelog trajanja liječenja te nekoliko mjeseci nakon njegovog prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a u bolesnika koji su nositelji HBV-a. U bolesnika u kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora se prekinuti liječenje lijekom Cyltezo i početi učinkovito antivirusno liječenje uz odgovarajuće potporne mjere.

Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Cyltezo u bolesnika s otprije postojećim ili nedavno nastalim

demijelinizirajućim poremećajima središnjeg ili perifernog živčanog sustava; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Cyltezo. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava. U bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provoditi neurološku procjenu prije početka liječenja lijekom Cyltezo i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Alergijske reakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja rijetko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane s primjenom adalimumaba. Manje često su u kliničkim ispitivanjima zabilježene alergijske reakcije povezane s adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka Cyltezo treba odmah obustaviti i početi odgovarajuće liječenje.

Osjetljivost na suhu prirodnu gumu / lateks

Unutarnji dio zatvarača na štrcaljki (poklopac igle) sadrži prirodnu gumu (lateks), što može uzrokovati teške alergijske reakcije u bolesnika osjetljivih na lateks.

Imunosupresija

U ispitivanju 64 bolesnika s reumatoidnim artritismom liječena adalimumabom nije zabilježeno smanjenje odgođene preosjetljivosti, sniženje razina imunoglobulina niti promjene broja efektorskih T i B stanica, NK stanica, monocita/makrofaga i neutrofila.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući i limfome, u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a nego u kontrolnoj skupini. Međutim, učestalost je bila rijetka. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Procjenu rizika otežava i inače povećani rizik od razvoja limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritismom s dugotrajnom, izrazito aktivnom upalnom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a se ne može isključiti.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a (početak terapije u 18. godini života ili ranije), uključujući adalimumab. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti u djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma nakon stavljanja lijeka u promet. Ovaj rijedak oblik T-staničnog limfoma ima izrazito agresivan tijek i uglavnom je smrtonosan. Neki od tih hepatospleničnih T-staničnih limfoma povezanih s primjenom adalimumaba javili su se u mladih odraslih bolesnika koji su istodobno bili liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom zbog upalne bolesti crijeva. Potrebno je pažljivo razmotriti mogući rizik u primjeni kombinacije azatioprina ili 6-merkaptopurina i lijeka Cyltezo. Rizik od pojave hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih lijekom Cyltezo se ne može isključiti (vidjeti dio 4.8).

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili u bolesnika koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Stoga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom Cyltezo u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sve bolesnike, a posebno one koji u anamnezi imaju dugotrajno korištenje imunosupresivne terapije ili bolesnike s psorijazom i PUVA liječenjem u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom Cyltezo pregledavati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih stanica su također prijavljeni u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (vidjeti dio 4.8).

U eksploracijskom kliničkom ispitivanju primjene drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljen je veći broj zloćudnih bolesti, uglavnom na plućima ili glavi i vratu, u bolesnika liječenih infliksimabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi bolesnici bili su teški pušači. Zbog toga je potreban oprez u primjeni antagonista TNF-a u bolesnika s KOPB-om, kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti zbog teškog pušenja.

Prema trenutnim podacima nije poznato utječe li liječenje adalimumabom na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva. Sve bolesnike s ulceroznim kolitisom u kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili bolesnike koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolirati zbog mogućeg razvoja displazije u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti. Ti bi pregledi trebali uključivati kolonoskopiju i biopsije u skladu s lokalnim preporukama.

Hematološke reakcije

U rijetkim je slučajevima za vrijeme liječenja antagonistima TNF-a zabilježena pojava pancitopenije, uključujući i aplastičnu anemiju. U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su štetni događaji u hematološkom sustavu, uključujući medicinski značajne citopenije (npr. trombocitopenija, leukopenija). Bolesnike treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako se za vrijeme liječenja lijekom Cyltezo pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, stvaranje (nastanak) modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Cyltezo u takvih bolesnika.

Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe zamijećeno je u ispitivanju 226 odraslih ispitanika s reumatoidnim artritismom koji su primali adalimumab ili placebo. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika liječenih adalimumabom.

Preporučuje se da se pedijatrijske bolesnike, ako je moguće, cijepi u skladu sa svim važećim smjernicama za cijepljenje prije početka liječenja adalimumabom.

Bolesnici koji primaju lijek Cyltezo mogu istodobno primiti cjepiva, ali ne živa cjepiva. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu se ne preporučuje davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka tijekom trudnoće primila posljednju injekciju adalimumaba.

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca su također prijavljeni i u bolesnika liječenih adalimumabom. Stoga se u bolesnika s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) lijek Cyltezo mora primjenjivati s oprezom. Primjena lijeka Cyltezo je kontraindicirana u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3). Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi kongestivnog zatajenja srca, mora se obustaviti liječenje lijekom Cyltezo.

Autoimuni procesi

Za vrijeme primjene lijeka Cyltezo mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom Cyltezo na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Cyltezo razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom Cyltezo se ne smije nastaviti (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a

U kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog antagonista TNF-a, etanercepta, zabilježene su ozbiljne infekcije, a pritom nije bilo dodatne kliničke koristi u odnosu na monoterapiju etanerceptom. S obzirom na prirodu štetnih događaja primijećenih pri istodobnoj primjeni anakinre i etanercepta, slične toksičnosti se također mogu pojaviti i za vrijeme liječenja anakinrom u kombinaciji s drugim antagonistima TNF-a. Stoga se istodobna primjena adalimumaba i anakinre ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena adalimumaba i drugih bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (npr. anakinra i abatacept) ili drugih antagonista TNF-a se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih farmakoloških interakcija (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvati

Raspoloživi podaci o sigurnosti kirurških zahvata u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni. Pri planiranju operacija treba voditi računa o dugom poluvijeku adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom Cyltezo potreban operativni zahvat mora se pomno pratiti zbog moguće pojave infekcija te poduzeti odgovarajuće mjere. Raspoloživi podaci o sigurnosti provedbe artroplastike u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni.

Opstrukcija tankog crijeva

Neuspješan odgovor na liječenje Crohnove bolesti može biti znak fiksne fibrozne strikture koju je možda potrebno kirurški liječiti. Dostupni podaci pokazuju da adalimumab ne uzrokuje i ne pogoršava strikture.

Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima adalimumabom veća je u osoba starijih od 65 godina (3,7%) nego u osoba mlađih od 65 godina (1,5%). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Stoga se tijekom liječenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad dio 'Cijepljenje'.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u bolesnika s reumatoidnim artritismom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijatičnim artritismom koji su dobivali adalimumab u obliku monoterapije i u onih koji su istodobno uzimali i metotreksat. Stvaranje protutijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno s metotreksatom nego kada se primjenjivao u obliku monoterapije.

Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem protutijela, povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

Kombinirano liječenje lijekom Cyltezo i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 “Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a”).

Kombinirano liječenje lijekom Cyltezo i abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 “Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a”).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebale bi je nastaviti koristiti još najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka Cyltezo.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2100) koje su završile živorođenjem s poznatim ishodom, uključujući više od 1500 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija u novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritism ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritism ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija velikih (*major*) urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su završile najmanje jednim živorođenim djetetom s velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama s reumatoidnim artritism koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,31; 95% CI: 0,38- 4,52) te 16/152 (10,5%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale Crohnovu bolest i 3/32 (9,4%) među ženama s Crohnovom bolešću koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,14; 95% CI: 0,31-4,16). Prilagođen OR (kod kojega su uzete u obzir početne razlike) iznosio je 1,10 (95% CI: 0,45-2,73) za reumatoidni artritis i Crohnovu bolest zajedno. Nije bilo velikih razlika između žena liječenih adalimumabom i onih koje ga nisu primale s obzirom na sekundarne mjere ishoda – spontane pobačaje, male (*minor*) urođene mane, prijevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorodenje ni zloćudna bolest. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

Razvojna toksičnost ispitivana je u majmuna, ali nisu zabilježeni znakovi toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. Nisu dostupni pretklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze α (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imune odgovore novorođenčeta. Adalimumab se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Adalimumab može prijeći preko posteljice u serum djece čije su majke tijekom trudnoće liječene adalimumabom. Zbog toga ta djeca mogu imati povećan rizik od infekcija. Djeci koja su u maternici bila izložena lijeku Cyltezo ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju lijeka Cyltezo.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju na to da se adalimumab izlučuje u majčino mlijeko u vrlo maloj koncentraciji te da koncentracije adalimumaba u majčinom mlijeku iznose 0,1% do 1% razine u serumu majke. Kada se primjenjuju peroralno, imunoglobulin G proteini prolaze proteolizu u crijevima te imaju malu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci na dojenju novorođenčad/dojenčad. Stoga se Cyltezo može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Cyltezo može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Cyltezo mogu se pojaviti vrtoglavica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Adalimumab je ispitivan u 9506 bolesnika u pivotalnim kontroliranim i otvorenim ispitivanjima tijekom razdoblja do 60 mjeseci ili dulje. Ispitivanjima su obuhvaćeni bolesnici s nedavnom pojavom reumatoidnog artritisa i oni s dugotrajnom bolešću te bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) kao i oni s aksijalnim spondiloartritisom (ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a), psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom i uveitisom. Pivotalna kontrolirana ispitivanja uključivala su 6089 bolesnika liječenih adalimumabom i 3801 bolesnika koji je primao placebo ili neki aktivni usporedni lijek tijekom kontroliranog razdoblja.

U dvostruko slijepim, kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja, liječenje je zbog štetnih događaja prekinuto u 5,9% bolesnika koji su dobivali adalimumab, odnosno 5,4% bolesnika iz kontrolne skupine.

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije (kao nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene injekcije (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

Uz adalimumab prijavljene su ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab, djeluju na imunološki sustav te njihova primjena može utjecati na obranu tijela od infekcija i raka.

U primjeni adalimumaba također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-stanični limfom).

Također su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije, aplastične anemije, demijelinizirajućih događaja u središnjem i perifernom živčanom sustavu te prijave lupusa, stanja povezanih s lupusom i Stevens-Johnsonova sindroma.

Pedijatrijska populacija

Općenito su štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika prema učestalosti i tipu bili slični onima u odraslih bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazane su niže u Tablici 6 prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uključene su one najučestalije primijećene kod različitih indikacija. Zvezdica (*) u stupcu 'Organski sustav' znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 6: Nuspojave

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije*	vrlo često	infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa)
	često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne šupljine (uključujući herpes simpleks, herpes usne šupljine i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog sustava (uključujući vulvovaginalne mikoze), infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije, infekcije zglobova
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidioidomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom <i>Mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom**, novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom ¹⁾ , karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾
Poremećaji krvi i limfnog sustava*	vrlo često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza, trombocitopenija

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura
	rijetko	pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava*	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	rijetko	anafilaksa ¹⁾
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalijemija, povišene razine mokraćne kiseline, abnormalna razina natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesаница
Poremećaji živčanog sustava*	vrlo često	glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziју), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertoglavica
	manje često	gluhoća, tinitus
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog	često	astma, dispneja, kašalj

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
sustava, prsišta i sredoprsja*	manje često rijetko	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis, pleuralna efuzija ¹⁾ plućna fibroza ¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često često manje često rijetko	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, <i>sicca</i> sindrom pankreatitis, disfagija, edem lica intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često manje često rijetko nepoznato	povišeni jetreni enzimi kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišeni bilirubin Hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , autoimuni hepatitis ¹⁾ zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često često manje često rijetko nepoznato	osip (uključujući eksfolijativni osip) pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus noćno znojenje, ožiljci multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾ , lihenoidne kožne reakcije ¹⁾ pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često često manje često rijetko	mišićno-koštana bol spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze) rabdomioliza, sistemski <i>lupus eritematosus</i> sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često često manje često	reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući eritem na mjestu primjene injekcije) bol u prsištu, edem, pireksija ¹⁾ upala
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprothrombinogena (uključujući protrombinogena na dvolančanu DNK), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	otežano cijeljenje

* detaljnije informacije se mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8

** uključujući otvorena produljenja ispitivanja

¹⁾ uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s gnojnim hidradenitisom liječenih jednom tjedno bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s uveitisom liječenih svaki drugi tjedan bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, reakcije na mjestu primjene (eritem i/ili svrbež, krvarenje, bol ili oticanje) pojavile su se u 12,9% bolesnika liječenih adalimumabom u usporedbi sa 7,2% bolesnika koji su dobivali placebo ili aktivni kontrolni lijek. Liječenje obično nije trebalo prekidati zbog reakcija na mjestu primjene.

Infekcije

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, stopa infekcija bila je 1,51 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 1,46 po bolesnik-godini u bolesnika koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. To su bili pretežito nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog sustava i sinusitisa. Većina bolesnika nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

Incidencija ozbiljnih infekcija bila je 0,04 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 0,03 po bolesnik-godini u onih koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek.

U kontroliranim i otvorenim ispitivanjima adalimumaba u odraslih i djece zabilježene su ozbiljne infekcije (u rijetkim slučajevima i sa smrtnim ishodom), među kojima i tuberkuloza (uključujući njezin milijarni oblik i izvanplućne lokalizacije) te invazivne oportunističke infekcije (npr. diseminirana ili ekstrapulmonalna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, pneumocistis, kandidijaza, aspergiloza i listerioza). Većina slučajeva tuberkuloze dijagnosticirana je u prvih osam mjeseci liječenja, što može biti posljedica aktivacije postojećeg latentnog oblika bolesti.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U 249 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 655,6 bolesnik-godina tijekom ispitivanja adalimumaba u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom.

U kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja liječenja adalimumabom koja su trajala barem 12 tjedana u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primijećene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95%) u 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolesnik-godina u 3444 bolesnika iz kontrolne skupine (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci u bolesnika liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj skupini bolesnika). Stopa nemelanomskih tumora kože (interval pouzdanosti 95%) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih tumora kože, karcinom skvamoznih stanica javljao se (interval pouzdanosti 95%) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95%) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini.

Kada se objedine rezultati kontroliranih dijelova tih ispitivanja te otvorenih nastavaka ispitivanja koji su u tijeku ili dovršeni, s ukupno 6427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od 3,3 godine, primijećena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, iznosi približno 8,5 na 1000 bolesnik-godina. Primijećena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1000 bolesnik-godina, a limfoma 1,3 na 1000 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od siječnja 2003. godine do prosinca 2010. godine, pretežito u bolesnika s reumatoidnim artritisom, prijavljena je stopa zloćudnih bolesti od približno 2,7 na 1000 bolesnik-godina liječenja. Prijavljene stope nemelanomskih tumora kože i limfoma bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1000 bolesnik-godina liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su i rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih adalimumabom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

U ispitivanjima (I - V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma bolesnika u više su vremenskih

točaka testirani na prisutnost autoprotutijela. U tim ispitivanjima, u 11,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 8,1% bolesnika koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih protutijela zabilježen je pozitivan titar nakon 24 tjedna primjene lijeka. Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su u dva od ukupno 3441 bolesnika liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja. Niti u jednog bolesnika nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u središnjem živčanom sustavu.

Hepatobilijarni događaji

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 104 tjedna, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN (gornja granica normalnog raspona) zabilježeno je u 3,7% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,6% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritisom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritisom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježeno je u 6,1% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3% bolesnika iz kontrolne skupine. Većinom je povišenje ALT-a zabilježeno pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nije zabilježeno povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ GGN u ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u bolesnika s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do < 4 godine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježeno je u 0,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,9% bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima liječenja održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijskog liječenja prilagođenog tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ GGN javilo se u 2,6% (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istodobnom liječenju imunosupresivima.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s plak psorijazom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 12 do 24 tjedna, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 1,8% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,8% bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom nisu primijećena povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početna doza od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna) u bolesnika s gnojnim hidradenitisom, uz kontrolno razdoblje u trajanju od 12 do 16 tjedana, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 0,3% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,6% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 80 mg u nultom tjednu, nakon kojih slijede doze od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna) u odraslih bolesnika s uveitisom u trajanju do 80 tjedana, uz medijan izloženosti od 166,5 dana u bolesnika liječenih adalimumabom te 105,0 dana u bolesnika iz kontrolne skupine, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 2,4% bolesnika liječenih adalimumabom i 2,4% bolesnika iz kontrolne skupine.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim razinama ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenje je bilo prolazno i riješilo se nastavkom liječenja. Ipak, nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljene su prijave zatajenja jetre kao i manje teških poremećaja jetre koji mogu prethoditi zatajenju jetre, kao što su hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis, u bolesnika

koji su primali adalimumab.

Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

U ispitivanjima kod Crohnove bolesti u odraslih, u kombinaciji adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije nuspojava povezanih sa zloćudnim bolestima i ozbiljnim infekcijama nego u monoterapiji adalimumabom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene toksične reakcije koje bi ograničavale dozu. Najveća ispitivana doza bila je višestruka intravenska doza od 10 mg/kg, koja je oko 15 puta veća od preporučene doze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, Inhibitori faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).
ATK oznaka: L04AB04

Cyltezo je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Adalimumab se specifično veže za TNF (faktor tumorske nekroze) i neutralizira biološku funkciju TNF-a blokirajući njegovu interakciju s površinskim staničnim TNF-receptorima p55 i p75.

Adalimumab također modulira biološke odgovore koje inducira ili regulira TNF, uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 s IC₅₀ od 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamički učinci

Nakon liječenja adalimumabom u bolesnika s reumatoidnim artritismom primijećeno je naglo snižavanje razina reaktanata akutne faze upale (C-reaktivni protein [CRP] i brzina sedimentacije eritrocita [SE]) i serumskih citokina (IL-6) u usporedbi s početnim vrijednostima. Serumske razine matriksnih metaloproteinaza (MMP-1 i MMP-3) koje uzrokuju preoblikovanje tkiva odgovorno za uništenje hrskavice također su se smanjile nakon uzimanja adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova kronične upale.

U bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i gnojnim hidradenitisom primijećeno je naglo smanjenje razina CRP-a nakon liječenja adalimumabom. U bolesnika s Crohnovom bolešću primijećeno je smanjenje broja stanica u debelom crijevu koje ekspimiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF α . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluznice u bolesnika liječenih adalimumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa (RA). Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocijenjene su u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, dobro kontroliranih ispitivanja. Neki su bolesnici liječeni kroz razdoblje i do 120 mjeseci.

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodno liječenje barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bilo uspješno, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako bolesnik ne podnosi metotreksat) jednom tjedno i u kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom tjedno. Bolesnici su svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna dobivali adalimumab ili placebo u dozi od 20, 40 ili 80 mg.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodno liječenje barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bilo uspješno. Adalimumab u dozi od 20 ili 40 mg primjenjivao se supkutanom injekcijom svaki drugi tjedan naizmjenično s placebom (jedan tjedan Cyltezo, drugi tjedan placebo) ili svaki tjedan tijekom 26 tjedana; placebo se primjenjivao svaki tjedan tijekom istog razdoblja. Bolesnici nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti.

Ispitivanje RA III je obuhvatilo 619 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom u dobi od 18 godina i starijih koji nisu učinkovito odgovorili na prethodno liječenje metotreksatom u dozi od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom tjedno. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine. Prva je dobivala injekcije placeba svaki tjedan tijekom 52 tjedna. Druga je dobivala 20 mg adalimumaba svaki tjedan tijekom 52 tjedna, dok je treća skupina svaki drugi tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili injekcije placeba. Po završetku prva 52 tjedna, 457 bolesnika uključeno je u otvoreni nastavak ispitivanja u kojem su se adalimumab u dozi od 40 mg/MTX primjenjivali svaka dva tjedna do 10 godina.

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost u 636 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom u dobi od 18 godina i starijih. U ispitivanje su mogli biti uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti i oni koji su već dobivali antireumatsko liječenje, pod uvjetom da je to liječenje bilo stabilno najmanje 28 dana. Ova liječenja uključuju metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Bolesnici su nasumce podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna dobivala 40 mg adalimumaba, a druga placebo svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje RA V obuhvatilo je 799 odraslih bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom u ranoj fazi (srednja vrijednost trajanja bolesti kraća od 9 mjeseci) koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom. Tijekom 104 tjedna uspoređivana je djelotvornost kombiniranog liječenja (40 mg adalimumaba svaka dva tjedna/metotreksat), monoterapije adalimumabom (40 mg svaka dva tjedna) te monoterapije metotreksatom na smanjenje simptoma i znakova te brzinu progresije oštećenja zglobova kod reumatoidnog artritisa. Po završetku prva 104 tjedna, 497 bolesnika uključeno je u otvoreni nastavak ispitivanja u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primjenjivao svaka dva tjedna tijekom razdoblja do 10 godina.

Primarni ishod ispitivanja RA I, II i III te sekundarni ishod ispitivanja RA IV bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24, odnosno 26 tjedana liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA V bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 tjedna liječenja. Dodatni primarni ishod ispitivanja RA III i V bilo je usporavanje progresije bolesti (na temelju radioloških nalaza) nakon 52 tjedna liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA III bile su i promjene u kvaliteti života.

ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7: ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebom (postotak bolesnika)

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

^a Ispitivanje RA I nakon 24 tjedna, ispitivanje RA II nakon 26 tjedana, ispitivanje RA III nakon 24 tjedna i nakon 52 tjedna

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedna

^c MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumab u usporedbi s placebom

U ispitivanjima RA I – IV sve pojedinačne komponente kriterija ACR odgovora (broj bolnih i otečenih zglobova, liječnikova i bolesnikova ocjena aktivnosti bolesti i boli, indeks onesposobljenosti (HAQ) i razine CRP-a (mg/dl)) su pokazale poboljšanje nakon 24 ili 26 tjedana primjene lijeka Cyltezo u odnosu na placebo. U ispitivanju RA III to se poboljšanje održalo 52 tjedna.

U većine je bolesnika postignuti ACR odgovor održan u otvorenom nastavku ispitivanja RA III kada su praćeni do 10 godina. Kroz 5 godina, liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna nastavilo je 114 od 207 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedna. Među njima je njih 86 (75,4%), 72 (63,2%) odnosno 41 (36%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Tijekom 10 godina, liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0%), 56 (69,1%), odnosno 43 (53,1%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70.

U ispitivanju RA IV, ACR 20 odgovor u bolesnika liječenih adalimumabom uz standardnu skrb bio je statistički značajno bolji nego u bolesnika koji su primali placebo uz standardnu skrb (p < 0,001).

U ispitivanjima RA I - IV, bolesnici liječeni adalimumabom postigli su statistički značajno bolje odgovore ACR 20 i 50 u usporedbi s placebom već jedan do dva tjedna nakon početka liječenja.

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovor održan je tijekom 104 tjedna liječenja (Tablica 8).

Tablica 8: ACR odgovori u ispitivanju RA V (postotak bolesnika)

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

^a p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombiniranog liječenja adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^b p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombiniranog liječenja adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^c p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U test

U otvorenom nastavku ispitivanja RA V, stope ACR odgovora održale su se tijekom praćenja u trajanju do 10 godina. Od 542 bolesnika randomizirana za primanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna, njih 170 nastavilo je liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom 10 godina. Među njima su 154 bolesnika (90,6%) imala odgovor ACR 20, 127 bolesnika (74,7%) odgovor ACR 50, a 102 bolesnika (60,0%) odgovor ACR 70.

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija je postignuta u 42,9% bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata (DAS28 [CRP] < 2,6) u usporedbi s 20,6% bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4% bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana primjena adalimumaba i metotreksata pokazala se klinički i statistički superiornom monoterapiji metotreksatom ($p < 0,001$) i adalimumabom ($p < 0,001$) u postizanju niske aktivnosti bolesti u bolesnika s nedavno dijagnosticiranim umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom. Odgovor bolesnika u dvjema skupinama liječenima monoterapijom bio je sličan ($p = 0,447$). Od 342 ispitanika izvorno randomizirana za monoterapiju adalimumabom ili liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata koji su ušli u otvoreni nastavak ispitivanja, 171 ispitanik završio je 10 godina liječenja adalimumabom. Za 109 od tih ispitanika (63,7%) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

Radiološki odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata pokazali su znatno sporiju progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom tijekom 6 i 12 mjeseci (vidjeti Tablicu 9).

Iz otvorenog nastavka ispitivanja RA III se vidi da je smanjenje stope progresije strukturnog oštećenja u određenog dijela bolesnika održano kroz 8 i 10 godina. U 81 od 207 bolesnika koji su uzimali adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 8 godina. Njih 48 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje. U 79 od 207 bolesnika koji su uzimali adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

Tablica 9: Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RA III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/ MTX 40 mg svaka dva tjedna	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95% interval pouzdanosti ^b)	p-vrijednost
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6(1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6(0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d rezultat	1,0	0,1	0,9(0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b razlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene ukupnog zbroja bodova na razini intervala pouzdanosti od 95%

^c na osnovi analize ranga

^d suženje zglobnih prostora (eng. *Joint Space Narrowing*)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema Sharpu (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10: Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 tjedna u ispitivanju RA V

	MTX n = 257 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab n = 274 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab/M TX n = 268 (95% interval pouzdanosti)	p-vrijednost ^a	p-vrijednost ^b	p-vrijednost ^c
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
rezultat za eroziju	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN rezultat	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombiniranog liječenja adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^b p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombiniranog liječenja adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^c p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena ukupnog zbroja bodova prema Sharpu $\leq 0,5$) bio je značajno veći u skupini liječenoj kombinacijom adalimumaba i metotreksata (63,8% odnosno 61,2%) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala monoterapiju metotreksatom (37% odnosno 33,5%, $p < 0,001$) i monoterapiju adalimumabom (50,7%, $p < 0,002$ odnosno 44,5%, $p < 0,001$).

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, srednja vrijednost promjene ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici od početka ispitivanja do 10. godine iznosila je 10,8 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 u bolesnika izvorno randomiziranih za

monoterapiju adalimumabom te 3,9 u bolesnika izvorno randomiziranih za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata. Odgovarajući udio bolesnika bez radiološke progresije iznosio je 31,3%, 23,7% odnosno 36,7%.

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć indeksa onesposobljenosti Upitnika za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) u četiri originalna adekvatna i dobro kontrolirana klinička ispitivanja, a to je bio i unaprijed određen primarni ishod nakon 52 tjedna liječenja u ispitivanju RA III. Nakon 6 mjeseci praćenja, u sva četiri ispitivanja zabilježeno je statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ s obzirom na početne vrijednosti pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba nego kod placeba, a identičan je nalaz primijećen i nakon 52 tjedna u ispitivanju RA III. Rezultati Kratke zdravstvene ankete (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Statistički značajno smanjenje umora prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom liječenja kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

U ispitivanju RA III, kod većine koji su postigli poboljšanje fizičke funkcije i nastavili liječenje održano je poboljšanje tijekom 520 tjedana (120 mjeseci) otvorenog liječenja. Poboljšanje kvalitete života mjereno je do 156. tjedna (36 mjeseci) i poboljšanje se održalo tijekom tog razdoblja.

U ispitivanju RA V, poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ i fizičke komponente SF 36 nakon 52 tjedna bilo je veće u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($p < 0,001$) u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom, i to se poboljšanje održalo tijekom 104 tjedna liječenja. Među 250 ispitanika koji su dovršili otvoreni nastavak ispitivanja, poboljšanja fizičke funkcije održala su se tijekom 10 godina liječenja.

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

pJIA-I

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju na paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4-17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jedna koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i ona koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX skupini ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dva tjedna prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze NSAIL-a i/ili prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m² adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan tijekom 16 tjedana. Raspored bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u Tablici 11.

Tablica 11: Raspored bolesnika prema dobi i dozi adalimumaba primljenog u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja

Dobne skupine	Početni broj bolesnika n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Bolesnici koji su u 16. tjednu pokazali pedijatrijski odgovor ACR 30 (*American College of Rheumatology 30*) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primiti ili 24 mg/m² adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz 32 tjedna ili do ponovne reaktivacije bolesti. Reaktivacija bolesti definirana je pogoršanjem od $\geq 30\%$ od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, ≥ 2 aktivna zgloba i poboljšanje veće od 30% u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna, odnosno nakon reaktivacije bolesti, bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni nastavak ispitivanja.

Tablica 12: Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA

Skupina	MTX		Bez MTX-a	
Faza				
Otvorena uvodna - 16 tjedana				
Pedijatrijski odgovor ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Ishodi za djelotvornost				
Dvostruko slijepa – 32 tjedna	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reaktivacija bolesti pri kraju razdoblja od 32 tjedna ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Medijan vremena do reaktivacije bolesti	> 32 tjedna	20 tjedana	> 32 tjedna	14 tjedana

^a Pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 tjedana liječenja su bili značajno veći nego u skupini koja je uzimala placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Među bolesnicima koji su imali klinički odgovor u 16. tjednu (n = 144), pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70/90 održali su se i do šest godina u otvorenom nastavku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab tijekom cijeloga ispitivanja. Ukupno je 19 ispitanika, od kojih 11 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 4 do 12 godina i 8 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 13 do 17 godina, liječeno 6 ili više godina.

Ukupni odgovor na liječenje bio je uglavnom bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela kada su bolesnici primali kombinirano liječenje adalimumabom i metotreksatom u odnosu na monoterapiju adalimumabom. Uzevši to u obzir, preporučuje se primjena lijeka Cyltezo u kombinaciji s metotreksatom, a monoterapija samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

pJIA II

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju koje je uključivalo 32 djece (u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i više te tjelesne težine manje od 15 kg) s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim JIA. Bolesnici su primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba, do maksimalne doze od 20 mg, svaki drugi tjedan

kao pojedinačnu dozu supkutano injekcijom tijekom najmanje 24 tjedna. Za vrijeme ispitivanja, većina ispitanika je istodobno uzimala metotreksat, a nekolicina je prijavila primjenu kortikosteroida ili NSAIL-a.

U 12. i 24. tjednu, pedijatrijski odgovor ACR30 bio je 93,5%, odnosno 90,0%, što je utvrđeno na temelju zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. tjednu bio je 90,3%/61,3%/38,7%, odnosno 83,3%/73,3%/36,7%. Među onima koji su odgovorili na liječenje (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. tjednu (n = 27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 tjedana u otvorenom nastavku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab tijekom ovog razdoblja. Ukupno je 20 ispitanika liječeno 60 ili više tjedana.

Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje je uključivalo 46 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) s umjerenim artritisom povezanim s entezitisom. Bolesnici su bili randomizirani i primali su ili 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg ili placebo svaki drugi tjedan tijekom 12 tjedana. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje tijekom kojeg su bolesnici primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bio je postotak promjene početne vrijednosti do 12. tjedna u broju aktivnih zglobova s artritisom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi s gubitkom pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost), koji je postignut uz srednji postotak smanjenja od -62,6% (medijan postotka promjene -88,9%) u bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom u usporedbi s -11,6% (medijan postotka promjene -50,0%) u bolesnika u skupini koja je primala placebo. Poboljšanje rezultata u broju aktivnih zglobova s artritisom održalo se tijekom otvorenog razdoblja do 156. tjedna u 26 od 31 (84%) bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom koji su ostali u ispitivanju. Iako nije statistički značajno, većina bolesnika pokazala je kliničko poboljšanje sekundarnih mjera ishoda kao što su broj mjesta s entezitisom, broj osjetljivih zglobova, broj otečenih zglobova, pedijatrijski odgovor ACR 50 i pedijatrijski odgovor ACR 70.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja, tijekom 24 tjedna ispitivano je djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u 393 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI] bila je 6,3 u svim skupinama) koji nisu imali adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju. 79 bolesnika (20,1%) istodobno je bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a 37 bolesnika (9,4%) glukokortikoidima. Nakon slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg adalimumaba supkutano tijekom dodatnih 28 tjedana. Ispitanici (n = 215, 54,7%) koji nisu uspjeli postići ASAS 20 u 12., 16. ili 20. tjednu ranije su prebačeni u otvoreni dio ispitivanja i dobivali su 40 mg adalimumaba supkutano svaki drugi tjedan. Prilikom analize dvostruko slijepog dijela ispitivanja, oni su se smatrali bolesnicima bez odgovora na liječenje.

Rezultati većeg ispitivanja (AS I), u kojem je sudjelovalo 315 bolesnika, pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma ankilozantnog spondilitisa u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. To se poboljšanje prvi put uočilo u drugom tjednu te se održalo 24 tjedna (Tablica 13).

Tablica 13: Djelotvornost u placebo kontroliranom ispitivanju kod AS-a - ispitivanje I
Smanjenje znakova i simptoma

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

***, **Statistički značajno uz $p < 0,001$, $p < 0,01$ za sve usporedbe adalimumaba s placebo u 2., 12. i 24. tjednu

^a Procjena kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*, ASAS)

^b Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolesnicima koji su primili adalimumab kvaliteta života se u 12. tjednu znatno popravila i održala do 24. tjedna prema upitniku SF36 i upitniku za ocjenu kvalitete života kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL).

Slični trendovi (ne svi statistički značajni) su opaženi i u manjem, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebo AS II, u kojem su sudjelovala 82 odrasla bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja, provedena u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a (nr-axSpA). U ispitivanju nr-axSpA I ocjenjivali su se bolesnici koji su imali aktivan nr-axSpA. U ispitivanju nr-axSpA II ocjenjivalo se ukidanje terapije u bolesnika s aktivnim nr-axSpA koji su postigli remisiju tijekom otvorenog liječenja adalimumabom.

Ispitivanje nr-axSpA I

Ispitivanje nr-axSpA I bilo je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojem se tijekom 12 tjedana ispitivalo se djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u 185 bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnost bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI]) bila je 6,4 u skupini bolesnika koji su primali adalimumab i 6,5 u skupini koja je primala placebo) koji nisu imali zadovoljavajući odgovor na ≥ 1 NSAIL-a ili ga nisu podnosili ili su imali kontraindikaciju za primjenu NSAIL-a.

Na početku je 33 bolesnika (18%) istodobno bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a 146 (79%) NSAIL-ovima. Nakon dvostruko slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg adalimumaba supkutano kroz dodatna 144 tjedna. Rezultati u 12. tjednu pokazali su značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u bolesnika koji su liječeni adalimumabom u odnosu na placebo (Tablica 14).

Tablica 14: Djelotvornost u placebom kontroliranom ispitivanju nr-axSpA I

Dvostruko slijepo Odgovor u 12. tjednu	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS djelomična remisija	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolest	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MR sakroilijakalnih zglobova ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MR kralježnice ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*)

^b Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

^c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Srednja promjena od početne vrijednosti

^e n = 91 za placebo i n = 87 za adalimumab

^f C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (engl. *high sensitivity C-Reactive Protein*) (mg/l)

^g n = 73 za placebo i n = 70 za adalimumab

^h Kanadski konzorcij za istraživanje spondiloartritisa (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

ⁱ n = 84 za placebo i adalimumab

^j n = 82 za placebo i n = 85 za adalimumab

***, **, * Statistički značajno kod p < 0,001, p < 0,01 odnosno p < 0,05 za sve usporedbe adalimumaba s placebom.

U otvorenom nastavku ispitivanja poboljšanje znakova i simptoma se održalo uz liječenje adalimumabom do 156. tjedna.

Inhibicija upale

Među bolesnicima liječenima adalimumabom, značajno poboljšanje znakova upale, određeno razinom C-reaktivnog proteina visoke osjetljivosti (hs-CRP) i MR oslikavanjem i sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, održalo se do 156., odnosno 104. tjedna.

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć upitnika HAQ-S i SF-36. Adalimumab je u 12. tjednu, u odnosu na početne vrijednosti, pokazao statistički značajno veće poboljšanje ukupnog rezultata HAQ-S i rezultata za fizičku komponentu (engl. *Physical Component Score*, PCS) upitnika SF-36 u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije održalo se tijekom otvorenog nastavka ispitivanja do 156. tjedna.

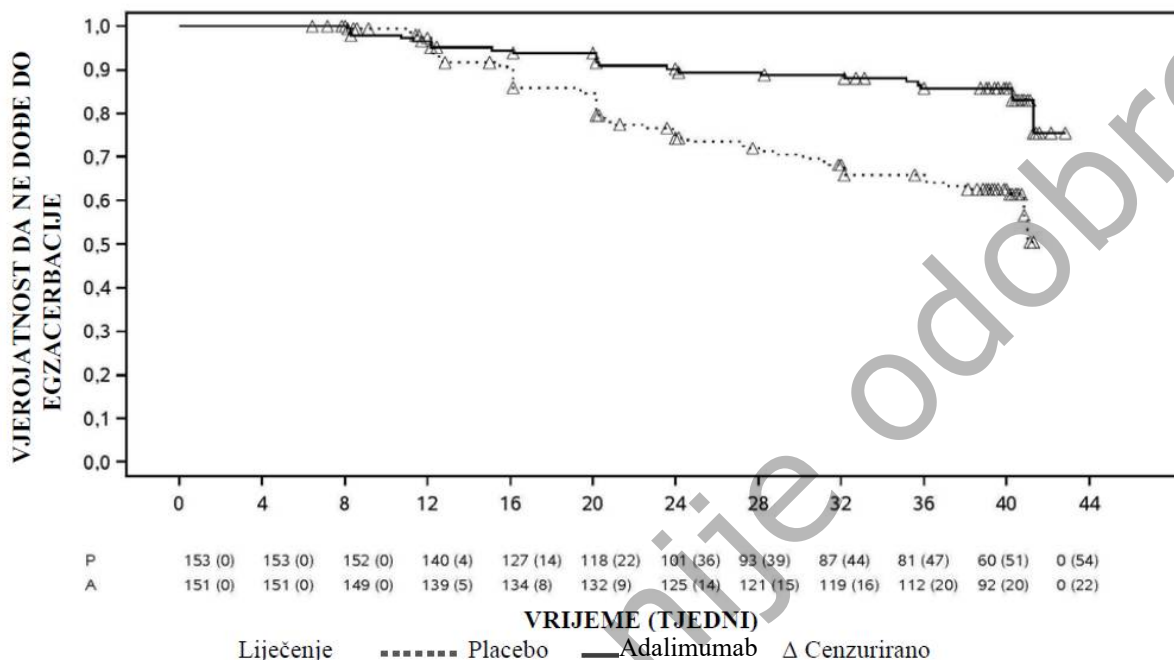
Ispitivanje nr-axSpA II

673 bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [BASDAI]) iznosila je 7,0) koja nisu imala zadovoljavajući odgovor na ≥ 2 NSAIL-a, nisu podnosila NSAIL-ove ili su imala kontraindikaciju za primjenu NSAIL-ova uključena su u otvoreno razdoblje ispitivanja nr-axSpA II, u kojem su primali adalimumab u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom 28 tjedana. Ti su bolesnici imali i objektivne dokaze upale sakroilijakalnih zglobova ili kralježnice na MR snimkama ili povišene razine hs-CRP-a. Bolesnici koji su tijekom razdoblja otvorene primjene postigli remisiju koja se održala tijekom najmanje 12 tjedana (N=305) (ASDAS rezultat < 1,3 u 16., 20., 24. i 28. tjednu) zatim su bili randomizirani za nastavak liječenja adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna (N=152) ili za primanje placeba (N=153) tijekom dodatnih 40 tjedana u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom razdoblju (ukupno trajanje ispitivanja: 68 tjedana). Ispitanicima kod kojih je došlo do egzacerbacije tijekom dvostruko slijepog razdoblja bilo je dopušteno primiti spasonosnu terapiju adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom najmanje 12 tjedana.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio bolesnika kod kojih nije došlo do egzacerbacije do

68. tjedna ispitivanja. Egzacerbacija se definirala kao ASDAS rezultat $\geq 2,1$ pri dva uzastopna posjeta u razmaku od četiri tjedna. Egzacerbacija bolesti tijekom dvostruko slijepog razdoblja izostala je kod većeg udjela bolesnika liječenih adalimumabom nego kod onih koji su primali placebo (70,4% naspram 47,1%, $p < 0,001$) (Slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do egzacerbacije u ispitivanju nr-axSpA II



Napomena: P = Placebo (Broj bolesnika pod rizikom [bolesnici s egzacerbacijom]); A = adalimumab (Broj bolesnika pod rizikom [bolesnici s egzacerbacijom]).

Među 68 bolesnika kod kojih je došlo do egzacerbacije u skupini u kojoj je terapija ukinuta, 65 bolesnika primilo je 12 tjedana spasonosne terapije adalimumabom, od kojih je njih 37 (56,9%) ponovno postiglo remisiju bolesti (ASDAS rezultat $< 1,3$) 12 tjedana nakon ponovnog započinjanja otvorenog liječenja.

Bolesnici koji su neprekidno primali adalimumab su do 68. tjedna pokazali statistički značajno veće poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u usporedbi s bolesnicima kojima je terapija ukinuta tijekom dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja (Tablica 15).

Tablica 15: Djelotvornost u placebom kontroliranom razdoblju ispitivanja nr-axSpA II

Dvostruko slijepo Odgovor u 68. tjednu	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a djelomična remisija	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c neaktivna bolest	33,3%	57,2%***
Djelomična egzacerbacija ^d	64,1%	40,8%***

^{a.} Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa

^{b.} Početna vrijednost definirala se kao vrijednost na početku razdoblja otvorenog liječenja kada

- bolesnici imaju aktivnu bolest.
- c. Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa
- d. Djelomična egzacerbacija definirala se kao ASDAS rezultat $\geq 1,3$, ali $< 2,1$ pri dva uzastopna posjeta.
- ***, ** Statistički značajno kod $p < 0,001$ odnosno $p < 0,01$ za sve usporedbe adalimumaba s placeboom.

Psorijatični artritis

Djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna ispitivano je u bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim psorijatičnim artritisom u dva placebo kontrolirana ispitivanja, ispitivanja PsA I i II. Ispitivanjem PsA I u trajanju od 24 tjedna obuhvaćeno je 313 odraslih bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Približno 50% tih bolesnika uzimalo je metotreksat. Ispitivanjem PsA II u trajanju od 12 tjedana obuhvaćeno je 100 odraslih bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Nakon završetka oba ispitivanja, 383 bolesnika uključeno je u otvoreni nastavak ispitivanja u kojem su dobivali adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan.

Zbog premalog broja bolesnika uključenih u ispitivanje, nema dovoljno dokaza o djelotvornosti adalimumaba u liječenju bolesnika s psorijatičnom artropatijom sličnoj ankilozantnom spondilitisu.

Tablica 16: ACR odgovor u placebo kontroliranim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa (postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje PsA I		Ispitivanje PsA II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
12. tjedan	14%	58%***	16%	39%*
24. tjedan	15%	57%***	N/P	N/P
ACR 50				
12. tjedan	4%	36%***	2%	25%***
24. tjedan	6%	39%***	N/P	N/P
ACR 70				
12. tjedan	1%	20%***	0%	14%*
24. tjedan	1%	23%***	N/P	N/P

*** $p < 0,001$ za sve usporedbe adalimumaba s placeboom

* $p < 0,05$ za sve usporedbe adalimumaba s placeboom

N/P nije primjenjivo

ACR odgovori bolesnika u ispitivanju PsA I su bili slični, neovisno o tome jesu li istodobno dobivali metotreksat ili nisu. U otvorenom nastavku ispitivanja ACR odgovor se održao tijekom do 136 tjedana.

U ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa ocjenjivale su se radiološke promjene. Zglobovi šaka, zapešća i stopala radiološki su snimljeni na početku ispitivanja, u 24. tjednu dvostruko slijepog dijela ispitivanja, kada su bolesnici primali adalimumab ili placebo, te u 48. tjednu otvorenog dijela ispitivanja, kada su svi bolesnici primali adalimumab. Korišten je modificirani TSS (mTSS), koji je uključivao i distalne interfalangealne zglobove (tj. nije jednak TSS-u korištenom u ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa).

Liječenje adalimumabom je u usporedbi s placeboom smanjilo brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova. Bolesnici koji su primali placebo imali su promjenu mTSS-a u odnosu na početnu vrijednost (srednja vrijednost \pm standardno odstupanje) od $0,8 \pm 2,5$ (24. tjedan), a bolesnici liječeni adalimumabom $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) (48. tjedan).

Od ispitanika liječenih adalimumabom koji nisu imali radiološku progresiju od početka ispitivanja do 48. tjedna ispitivanja (n = 102), njih 84% nije imalo radiološku progresiju bolesti ni nakon 144 tjedna liječenja. Nakon 24 tjedna u bolesnika liječenih adalimumabom je u odnosu na bolesnike liječene placebom zabilježeno statistički značajno poboljšanje fizičke funkcije, koja se ocjenjivala uz pomoć upitnika HAQ i kratke zdravstvene ankete SF 36. Poboljšana fizička funkcija održala se i u otvorenom nastavku ispitivanja do 136. tjedna.

Psorijaza

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivane su u odraslih bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno $\geq 10\%$ površine tijela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike [engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI] ≥ 12 ili ≥ 10) koji su bili kandidati za sistemsko liječenje ili fototerapiju u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima. U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 73% uključenih bolesnika prethodno je primalo sistemsko liječenje ili fototerapiju. Sigurnost i djelotvornost adalimumaba također su ispitivane u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i istodobnom psorijazom šaka i/ili stopala koji su bili kandidati za sistemsko liječenje u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Psoriasis Study III).

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) evaluirano je 1212 bolesnika u tri razdoblja liječenja. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana liječenja, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75% u odnosu na početak liječenja) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor \geq PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za liječenje aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 18,9, a rezultat se, prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA), kretao u rasponu od „umjerenog“ (53% uključenih ispitanika) do „teškog“ (41%) i „vrlo teškog“ (6%).

U ispitivanju Psoriasis Study II (CHAMPION) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na metotreksat i placebo u 271 bolesnika. Bolesnici su primali placebo ili MTX u početnoj dozi od 7,5 mg, nakon čega se ona povećavala do 12. tjedna do maksimalne doze od 25 mg, ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) tijekom 16 tjedana. Nema dostupnih podataka o usporedbi adalimumaba i MTX-a za razdoblje liječenja duže od 16 tjedana. Bolesnicima koji su primali MTX i koji su u 8. i/ili 12. tjednu postigli odgovor \geq PASI 50 doza se nije dalje povećavala. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 19,7 a početni PGA rezultat kretao se u rasponu od „blagog“ (< 1%), preko „umjerenog“ (48%) do „teškog“ (46%) i „vrlo teškog“ (6%).

Bolesnici koji su sudjelovali u svim ispitivanjima faze II i III kod psorijaze ispunili su kriterije za uključivanje u otvoreni nastavak ispitivanja, u kojem se adalimumab primjenjivao još najmanje dodatnih 108 tjedana.

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II primarni ishod bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti Tablice 17 i 18).

Tablica 17: Ispitivanje Ps I (REVEAL) - Rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan, N = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: bez bolesti/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

^b p < 0,001, adalimumab naspram placeba

Tablica 18: Ispitivanje Ps II (CHAMPION) - Rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan, 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: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab naspram placeba

^b p < 0,001 adalimumab naspram metotreksata

^c p < 0,01 adalimumab naspram placeba

^d p < 0,05 adalimumab naspram metotreksata

U ispitivanju *Psoriasis Study I*, u 28% bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je nakon 33. tjedna pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5% bolesnika koji su nastavili primati adalimumab (p < 0,001), uočen je „gubitak primjerenog odgovora“ (PASI rezultat nakon 33. i u ili prije 52. tjedna koji je rezultirao odgovorom < PASI 50 u odnosu na početak liječenja, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni nastavak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38% (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55% (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna liječenja.

Ukupno su 233 bolesnika s odgovorom PASI 75 u 16. i 33. tjednu primala kontinuirano liječenje adalimumabom tijekom 52 tjedna u ispitivanju *Psoriasis Study I* te su nastavila s primanjem adalimumaba u otvorenom nastavku ispitivanja. Stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata “bez bolesti” i “minimalno” je u tih bolesnika iznosila 74,7%, odnosno 59,0% nakon dodatnih 108 tjedana otvorenog liječenja (ukupno 160 tjedana). U analizi u kojoj su se svi bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog štetnih događaja ili nedostatka djelotvornosti ili kojima je doza povećavana smatrali bolesnicima bez odgovora na liječenje, stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata “bez bolesti” ili “minimalno” nakon dodatnih 108 tjedana otvorenog liječenja (ukupno 160 tjedana) iznosila je 69,6%, odnosno 55,7%.

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na liječenje sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja liječenja u otvorenom nastavku ispitivanja. U vremenu kada je liječenje bilo ukinuto, simptomi psorijaze su se s vremenom vratili uz medijan vremena do relapsa od oko 5 mjeseci (pogoršanje na PGA rezultat “umjereno” ili gore). Niti jedan od tih bolesnika nije doživio povrat (*rebound*) bolesti u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto. Ukupno je 76,5% (218/285) bolesnika kojima je liječenje ponovno uvedeno imalo PGA odgovor “bez bolesti” ili “minimalno” nakon 16 tjedana liječenja, bez obzira jesu li doživjeli relaps u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto (69,1% [123/178] za bolesnike s relapsom, odnosno 88,8% [95/107] za bolesnike bez relapsa). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

Nakon 16 tjedana liječenja postignuto je značajno poboljšanje u odnosu na početak, mjereno indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI), u usporedbi s placebom (ispitivanja I i II) i u usporedbi s MTX-om (ispitivanje II). U ispitivanju I uočeno je i značajno poboljšanje rezultata za cjelokupnu fizičku i mentalnu komponentu iz upitnika SF-36 u usporedbi s placebom.

U otvorenom nastavku ispitivanja, među bolesnicima čija je doza zbog PASI odgovora manjeg od 50% povećana s 40 mg svaka dva tjedna na 40 mg svaki tjedan, odgovor PASI 75 postignut je u 12. tjednu u 26,4% (92/349) bolesnika i u 24. tjednu u 37,8% (132/349) bolesnika.

U ispitivanju *Psoriasis Study III* (REACH) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 72 bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i psorijazom šaka i/ili stopala. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 16 tjedana. U 16. tjednu je statistički značajno veći udio bolesnika koji su primali adalimumab postigao PGA rezultat „bez bolesti“ ili „gotovo bez bolesti“ za šake i/ili stopala u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (30,6% u odnosu na 4,3% [P = 0,014]).

U ispitivanju *Psoriasis Study IV* uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 19). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože ($\geq 10\%$ tjelesne površine [60% bolesnika] te $< 10\%$ i $\geq 5\%$ tjelesne površine [40% bolesnika]).

Tablica 19: Ispitivanje Ps IV Rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu

Mjera ishoda	16. tjedan		26. tjedan		52. tjedan
	Placebom kontrolirano		Placebom kontrolirano		Otvoreno
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab naspram placeba					

Bolesnici liječeni adalimumabom pokazali su statistički značajna poboljšanja DLQI rezultata u 26. tjednu u odnosu na placebo.

Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao PGA rezultat od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od $> 20\%$

ili zahvaćenost površine tijela od > 10% s vrlo debelim lezijama ili PASI rezultat od ≥ 20 ili ≥ 10 uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili šaka/stopala) u kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolirana topikalnom terapijom i helioterapijom ili fototerapijom.

Bolesnici su primali adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 40 mg), 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 20 mg) ili metotreksat u dozi od 0,1 -0,4 mg/kg jednom tjedno (do najviše 25 mg). U 16. tjednu, pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) postigao je veći broj bolesnika randomiziranih za liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg nego onih randomiziranih za primanje doze od 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan ili za liječenje MTX-om.

Tablica 20: Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u 16. tjednu

	MTX ^a	Adalimumab 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan
	N = 37	N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: bez bolesti/minimalno ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

U bolesnika koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno', liječenje je prekinuto tijekom razdoblja do najviše 36 tjedana te se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stupnja). Bolesnici su zatim ponovno započeli liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom dodatnih 16 tjedana, a stope odgovora primijećene tijekom ponovnog liječenja bile su slične onima prethodno zabilježenima tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja: odgovor PASI 75 postiglo je 78,9% (15 od 19 ispitanika), a PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' njih 52,6% (10 od 19 ispitanika).

U otvorenom razdoblju ispitivanja, odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' održali su se tijekom dodatna 52 tjedna, bez novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima i jednom otvorenom produžetku ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*, HS) koji nisu podnosili sistemske antibiotike, koji su imali kontraindikacije za njihovu primjenu ili nisu postigli zadovoljavajući odgovor na liječenje sistemskim antibioticima tijekom najmanje 3 mjeseca. Bolesnici u ispitivanjima HS-I i HS-II imali su bolest stadija II ili III prema Hurleyevoj klasifikaciji te najmanje 3 apscesa ili upalna nodula.

Ispitivanje HS-I (PIONEER I) ocjenjivalo je 307 bolesnika tijekom 2 razdoblja liječenja. Tijekom razdoblja A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim u dozi od 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna pa sve do 11. tjedna. Tijekom ispitivanja nije bila dopuštena istodobna primjena antibiotika. Nakon 12 tjedana liječenja, bolesnici koji su tijekom razdoblja A primali adalimumab ponovno su randomizirani u razdoblju B u jednu od 3 terapijske skupine (adalimumab u dozi od 40 mg svaki tjedan, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo od 12. do 35. tjedna). Bolesnicima koji su u razdoblju A bili randomizirani za primanje placeba je u razdoblju B dodijeljeno liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan.

Ispitivanje HS-II (PIONEER II) ocjenjivalo je 326 bolesnika tijekom 2 razdoblja liječenja. Tijekom razdoblja A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim u dozi od 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna pa sve do 11. tjedna. Tijekom ispitivanja, 19,3% bolesnika nastavilo je liječenje oralnim antibioticima koje su uzimali pri uključivanju u ispitivanje. Nakon 12 tjedana liječenja, bolesnici koji su tijekom razdoblja A primali

adalimumab ponovno su randomizirani u razdoblju B u jednu od 3 terapijske skupine (adalimumab u dozi od 40 mg svaki tjedan, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo od 12. do 35. tjedna). Bolesnici koji su u razdoblju A bili randomizirani za primanje placeba nastavili su primati placebo i u razdoblju B.

Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanjima HS-I i HS-II mogli su sudjelovati u otvorenom nastavku ispitivanja u kojem se adalimumab primjenjivao svaki tjedan u dozi od 40 mg. Srednja vrijednost izloženosti u cjelokupnoj populaciji liječenoj adalimumabom iznosila je 762 dana. Tijekom sva 3 ispitivanja bolesnici su svakodnevno koristili topikalnu antiseptičku tekućinu.

Klinički odgovor

Smanjenje upalnih lezija i prevencija pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula ocjenjivali su se na temelju kliničkog odgovora gnojnog hidradenitisa (engl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* [HiSCR]; smanjenje ukupnog broja apscesa i upalnih nodula za najmanje 50%, bez povećanja broja apscesa i bez povećanja broja drenirajućih fistula u odnosu na početnu vrijednost). Smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom ocjenjivalo se uz pomoć brojčane ocjenske ljestvice u bolesnika koji su pri uključivanju u ispitivanje imali početni rezultat od 3 ili više na ljestvici od 11 bodova.

U 12. tjednu HiSCR je postigao značajno veći udio bolesnika liječenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U 12. je tjednu značajno veći udio bolesnika u ispitivanju HS-II doživio klinički značajno smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom (vidjeti Tablicu 21). U bolesnika liječenih adalimumabom rizik od razbuktavanja bolesti značajno se smanjio tijekom prvih 12 tjedana liječenja.

Tablica 21: Rezultati djelotvornosti u 12. tjednu, ispitivanja HS I i II

	Ispitivanje HS I		Ispitivanje HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki tjedan	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki tjedan
Klinički odgovor gnojnog hidradenitisa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
Smanjenje kožne boli za ≥ 30% ^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 naspram placeba

^a Među svim randomiziranim bolesnicima.

^b Među bolesnicima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 0 – 10; 0 = bez kožne boli, 10 = nezamislivo jaka kožna bol.

Liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan značajno je smanjilo rizik od pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula. Približno dvostruko veći udio bolesnika u skupini koja je u prvih 12 tjedana ispitivanja HS-I i HS-II primala placebo, naspram onih koji su liječeni adalimumabom, doživio je pogoršanje apscesa (23,0% naspram 11,4%) i drenirajućih fistula (30,0% naspram 13,9%).

Veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. tjedna u odnosu na placebo zabilježena su za kvalitetu života vezanu uz zdravlje specifičnu za kožne bolesti, koja se određivala indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index* [DLQI]; ispitivanja HS-I i HS-II), opće zadovoljstvo bolesnika farmakološkim liječenjem, koje se određivalo upitnikom za ocjenjivanje zadovoljstva farmakološkim liječenjem (engl. *Treatment Satisfaction Questionnaire - medication* [TSQM]; ispitivanja HS-I i HS-II) i fizičko zdravlje, koje se određivalo na temelju rezultata za cjelokupnu fizičku komponentu upitnika SF-36 (ispitivanje HS-I).

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom

u dozi od 40 mg svaki tjedan, stopa HiSCR-a zabilježena u 36. tjednu bila je veća u onih bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki tjedan nego u bolesnika kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svaki drugi tjedan ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti Tablicu 22).

Tablica 22: Udio bolesnika^a koji su postigli HiSCR^b u 24. i 36. tjednu nakon preraspodjele liječenja u 12. tjednu, do kada su primali adalimumab svaki tjedan

	Placebo (ukidanje liječenja) N = 73	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 70	Adalimumab 40 mg svaki tjedan N = 70
24. tjedan	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. tjedan	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Bolesnici koji su ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan nakon 12 tjedana liječenja.

^b Bolesnici koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su prekinuti ispitivanja i vodili su se kao bolesnici bez odgovora

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor i koji su nastavili liječenje adalimumabom svaki tjedan, stopa HiSCR-a u 48. tjednu iznosila je 68,3%, a u 96. tjednu 65,1%. Dulje liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg tjedno tijekom 96 tjedana nije dovelo do novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

Među bolesnicima kojima je liječenje adalimumabom ukinuto u 12. tjednu u ispitivanjima HS-I i HS-II, stopa HiSCR-a zabilježena 12 tjedana nakon ponovnog uvođenja adalimumaba u dozi od 40 mg svaki tjedan vratila se na razine slične onima prije prekida liječenja (56,0%).

Adolescentni gnojni hidradenitis

Nisu provedena klinička ispitivanja adalimumaba u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Djelotvornost adalimumaba u liječenju adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom predviđa se na temelju dokazane djelotvornosti te povezanosti izloženosti i odgovora u odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom kao i vjerojatnosti da su tijekom bolesti, patofiziologija i učinci lijeka u suštini slični kao u odraslih osoba pri istim razinama izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji s gnojnim hidradenitisom temelji se na sigurnosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (vidjeti dio 5.2).

Crohnova bolest

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u više od 1500 bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 i ≤ 450). Istodobne stabilne doze aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatorskih lijekova bile su dozvoljene te je 80% bolesnika nastavilo uzimati barem jedan od ovih lijekova.

Indukcija kliničke remisije (definirana kao CDAI < 150) ispitala se u dva ispitivanja, CD I (CLASSIC I) i CD II (GAIN). U ispitivanju CD I, 299 bolesnika koji nikad nisu primali liječenje antagonistima TNF-a randomizirani su u jednu od 4 terapijske skupine: placebo u nultom tjednu i nakon 2 tjedna, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg nakon 2 tjedna, adalimumab u dozi od 80 mg u nultom tjednu i 40 mg nakon 2 tjedna, adalimumab u dozi od 40 mg u nultom tjednu i 20 mg nakon 2 tjedna. U ispitivanju CD II, 325 bolesnika koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili liječenje infliksimabom randomizirani su u dvije skupine: jedna je primila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg adalimumaba dva tjedna kasnije, a druga skupina je primila placebo u u nultom tjednu i 2. tjednu. Bolesnici u kojih nije bilo odgovora nakon prve doze isključeni su iz daljnjeg tijeka istraživanja i stoga ti bolesnici nisu bili dalje procjenjivani.

Održavanje kliničke remisije procijenilo se u ispitivanju CD III (CHARM). U ispitivanju CD III 854 bolesnika su primila na otvoren način 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg dva tjedna

kasnije. U četvrtom tjednu bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili placebo kroz ukupno razdoblje ispitivanja od 56 tjedana. Bolesnici s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od ≥ 70) u 4. tjednu stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. tjednu. Postupno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 tjedana.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u Tablici 23.

Tablica 23: Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

	Ispitivanje CD I: bolesnici koji nisu prije uzimali infliksimab			Ispitivanje CD II: bolesnici koji su uzimali infliksimab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. tjedan					
Klinička remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinički odgovor (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Sve p-vrijednosti odnose se na sparene usporedbe udjela za adalimumab naspram placeba

* p < 0,001

** p < 0,01

U skupinama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg uočene su slične stope remisije do 8. tjedna, a stopa pojavljivanja štetnih događaja bila je veća u skupini koja je primala adalimumab 160/80 mg.

U 4. tjednu ispitivanja CD III 58% bolesnika (499/854) je imalo klinički odgovor te je bilo uvršteno u primarnu analizu. 48% bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. tjednu već je prije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održavanje remisije i stope kliničkog odgovora se nalaze u Tablici 24. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

U 56. tjednu liječenja, broj hospitalizacija i operacija povezanih s bolešću bio je statistički značajno smanjen u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu bolesnika koja je primala placebo.

Tablica 24: Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan	Adalimumab 40 mg svaki tjedan
26. tjedan	N = 170	N = 172	N = 157
Klinička remisija	17%	40%*	47%*
Klinički odgovor (CR-100)	27%	52%*	52%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tjedan	N = 170	N = 172	N = 157
Klinička remisija	12%	36%*	41%*
Klinički odgovor (CR-100)	17%	41%*	48%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

** p < 0,02 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor, 43% bolesnika koji su primali dozu

održavanja adalimumabom imalo je klinički odgovor do 12. tjedna u odnosu na 30% u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao liječenje održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se liječenje nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana ne daje bitno veći postotak odgovora (vidjeti dio 4.2).

117/276 bolesnika iz ispitivanja CD I i 272/777 bolesnika iz ispitivanja CD II i III praćeno je tijekom najmanje 3 godine otvorenog liječenja adalimumabom. 88 odnosno 189 bolesnika nastavilo je biti u kliničkoj remisiji. Klinički odgovor (CR-100) se održao u 102 odnosno 233 bolesnika.

Kvaliteta života

U 4. tjednu ispitivanja CD I i CD II, u bolesnika koji su randomizirani za primanje adalimumaba u dozi od 80/40 mg i adalimumaba u dozi od 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na skupinu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 52. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Crohnova bolest u djece

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju indukcijskog liječenja i liječenja održavanja dozama ovisnim o tjelesnoj težini (< 40 kg ili ≥ 40 kg) u 192 pedijatrijska ispitanika u dobi između (i uključujući) 6 i 17 godina s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću (engl. *Crohn's disease*, CD), definiranom rezultatom prema Indeksu aktivnosti Crohnove bolesti u djece (engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Ispitanici su bili pogodni ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Ispitanici su također mogli ranije izgubiti odgovor na infliksimab ili ga ne podnositi.

Svi ispitanici su primali otvoreno indukcijsko liječenje u dozi određenoj prema njihovoj početnoj tjelesnoj težini: 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu za ispitanike tjelesne težine ≥ 40 kg, odnosno 80 mg i 40 mg za ispitanike tjelesne težine < 40 kg.

U četvrtom tjednu su ispitanici randomizirani u omjeru 1:1 na temelju njihove tjelesne težine u tom trenutku za liječenje niskom dozom ili standardnom dozom održavanja, kako je prikazano u Tablici 25.

Tablica 25: Režim održavanja

Tjelesna težina bolesnika	Niska doza	Standardna doza
< 40 kg	10 mg svaki drugi tjedan	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	20 mg svaki drugi tjedan	40 mg svaki drugi tjedan

Rezultati djelotvornosti

Primarni ishod ispitivanja bio je klinička remisija u 26. tjednu, definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10.

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definirano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u Tablici 26. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 27.

Tablica 26: Ispitivanje Crohnove bolesti u djece - klinička remisija i odgovori prema PCDAI

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 93	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 95	P vrijednost*
26. tjedan			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
52. tjedan			
Klinička remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klinički odgovor	41,9%	28,4%	0,038

* p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

Tablica 27: Ispitivanje Crohnove bolesti u djece - Prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan	P vrijednost¹
Prekinuti kortikosteroidi	N = 33	N = 38	
26. tjedan	84,8%	65,8%	0,066
52. tjedan	69,7%	60,5%	0,420
Prekinuti imunomodulatori²	N = 60	N = 57	
52. tjedan	30,0%	29,8%	0,983
Remisija fistula³	N = 15	N = 21	
26. tjedan	46,7%	38,1%	0,608
52. tjedan	40,0%	23,8%	0,303

¹ p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

² Imunosupresivno liječenje se moglo obustaviti samo u 26. tjednu ili kasnije, prema slobodnoj procjeni ispitivača ako je ispitanik ispunio kriterije kliničkog odgovora

³ definirano kao zatvaranje svih fistula iz kojih se na početku cijedio sadržaj, održano kroz barem 2 uzastopna posjeta nakon početka liječenja

U obje skupine su zabilježena statistički značajna povećanja (poboljšanja) indeksa tjelesne mase i brzine rasta u 26. i 52. tjednu u odnosu na početne vrijednosti.

Također su u obje skupine u odnosu na početne vrijednosti zabilježena statistički i klinički značajna poboljšanja parametara kvalitete života (uključujući IMPACT III).

Stotinu bolesnika (n = 100) iz ispitivanja pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću (engl. *Paediatric CD Study*) nastavilo je otvoreni dugotrajni nastavak ispitivanja. Nakon 5 godina liječenja adalimumabom, 74,0% (37/50) od 50 bolesnika koji su ostali u ispitivanju i dalje su bili u kliničkoj remisiji dok je 92,0% (46/50) bolesnika nastavilo imati klinički odgovor prema PCDAI.

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost višestrukih doza adalimumaba su ispitivane u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa srednje teškim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3).

U ispitivanju UC-I, 390 bolesnika koji nikad nisu primali liječenje antagonistima TNF-a randomizirani su tako da primaju ili placebo u nultom tjednu i u drugom tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu ili adalimumab u dozi 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu. Nakon drugog tjedna, bolesnici u obje skupine liječene adalimumabom primali su

40 mg svaki drugi tjedan. Klinička remisija (definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmom tjednu.

U ispitivanju UC-II, 248 bolesnika primalo je adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu, 80 mg u drugom tjednu i zatim 40 mg svaka dva tjedna, a 246 bolesnika primalo je placebo. Klinički rezultati ocjenjivali se se radi određivanja indukcije remisije u osmom tjednu i održavanja remisije u 52. tjednu.

Bolesnici koji su primili indukciju adalimumabom u dozi od 160/80 mg u osmom su tjednu postigli kliničku remisiju u značajno većem postotku u odnosu na placebo i u ispitivanju UC-I (18%, odnosno 9%, $p = 0,031$) i u ispitivanju UC-II (17%, odnosno 9%, $p = 0,019$). U ispitivanju UC-II, među onima koji su uz adalimumab bili u remisiji u osmom tjednu, njih 21/41 (51%) bilo je u remisiji u 52. tjednu.

Rezultati za ukupnu populaciju iz ispitivanja UC-II prikazani su u Tablici 28.

Tablica 28 : Odgovor, remisija i cijeljenje sluznice u ispitivanju UC-II (postotak bolesnika)

	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan
52. tjedan	N = 246	N = 248
Klinički odgovor	18%	30%*
Klinička remisija	9%	17%*
Cijeljenje sluznice	15%	25%*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
8. i 52. tjedan		
Održani odgovor	12%	24%**
Održana remisija	4%	8%*
Održano cijeljenje sluznice	11%	19%*

Klinička remisija je Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1 ;

Klinički odgovor je postignut ako je ostvareno smanjenje Mayo rezultata u odnosu na početne vrijednosti od ≥ 3 boda i $\geq 30\%$, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. *rectal bleeding subscore*, RBS] od ≥ 1 ili apsolutni RBS od 0 ili 1;

* $p < 0,05$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

** $p < 0,001$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Od bolesnika koji su imali odgovor u 8. tjednu, 47% ih je postiglo klinički odgovor, 29% ih je bilo u remisiji, a 41% je imalo zacjeljivanje sluznice, dok ih je u 52. tjednu 20% bilo u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana.

Oko 40% bolesnika u ispitivanju UC-II nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a infliksimabom. Djelotvornost adalimumaba je u tih bolesnika smanjena u odnosu na bolesnike koji nisu prethodno liječeni antagonistima TNF-a. Među bolesnicima koji nisu imali uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistima TNF-a remisiju je u 52. tjednu postiglo 3% u skupini koja je primala placebo i 10% u skupini koja je primala adalimumab.

Bolesnici iz ispitivanja UC-I i UC-II imali su mogućnost prijeći u otvoreni dugotrajni nastavak ispitivanja (UC III). Nakon 3 godine liječenja adalimumabom, 75% (301/402) je i dalje bilo u kliničkoj remisiji prema djelomičnom Mayo rezultatu.

Stope hospitalizacije

Tijekom 52 tjedna ispitivanja UC-I i UC-II, zamijećene su niže stope hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija povezanih s UC-om u skupini liječenoj adalimumabom u odnosu na skupinu

koja je primala placebo. Broj hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka u skupini liječenoj adalimumabom bio je 0,18 po bolesnik-godini u odnosu na 0,26 po bolesnik-godini u skupini koja je primala placebo, a odgovarajuće vrijednosti za hospitalizaciju povezanu s UC-om bile su 0,12 po bolesnik-godini u odnosu na 0,22 po bolesnik-godini.

Kvaliteta života

U ispitivanju UC-II liječenje adalimumabom rezultiralo je poboljšanjem rezultata upitnika o upalnoj bolesti crijeva (IBDQ).

Uveitis

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u odraslih bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući bolesnike s izoliranim anteriornim uveitisom, u dvama randomiziranim, dvostruko maskiranim, placebo kontroliranim ispitivanjima (UV I i II). Bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, nakon koje je slijedila doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Bila je dopuštena istodobna primjena stabilnih doza jednog nebiološkog imunosupresiva.

Ispitivanje UV I ocjenjivalo je 217 bolesnika s aktivnim uveitisom unatoč liječenju kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 60 mg/dan). Svi su bolesnici pri uključivanju u ispitivanje 2 tjedna primali standardiziranu dozu prednizona od 60 mg/dan, nakon čega je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze, uz potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 15. tjedna.

Ispitivanje UV II ocjenjivalo je 226 bolesnika s neaktivnim uveitisom kojima je na početku ispitivanja za kontrolu bolesti bilo potrebno kronično liječenje kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 35 mg/dan). Nakon toga je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze i potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 19. tjedna.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u oba ispitivanja bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Neuspjeh liječenja definirao se višekomponentnim ishodom koji se temeljio na upalnim korioretinalnim i/ili upalnim retinalnim vaskularnim lezijama, stupnju prema broju stanica u prednjoj očnoj komori (engl. *anterior chamber [AC] cell grade*), stupnju prema zamućenju staklovine (engl. *vitreous haze [VH] grade*) te najboljoj korigiranoj oštrini vida (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA).

Klinički odgovor

Rezultati iz obaju ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 29). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 2).

Tablica 29 : Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	95% CI za HR ^a	p- vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

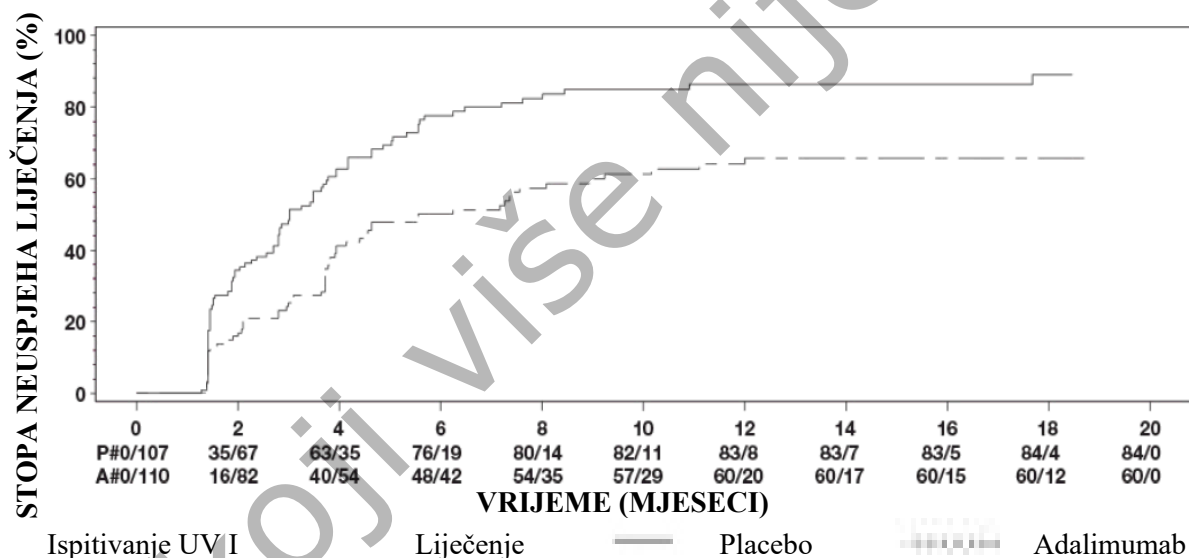
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

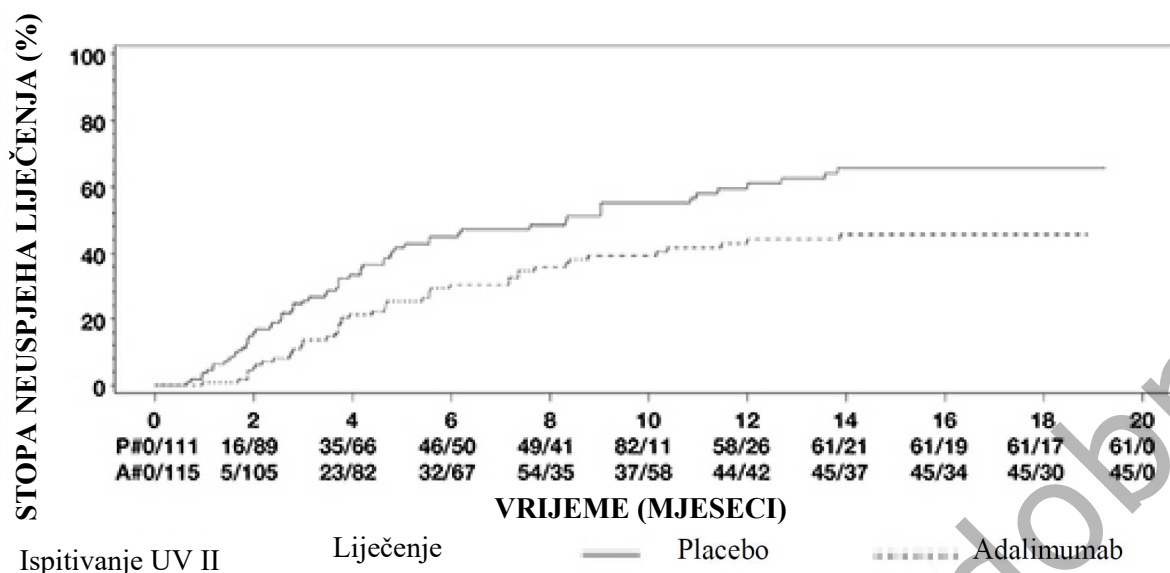
a. HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

b. Dvostrana P-vrijednost iz *log rang* testa.

c. NP = ne može se procijeniti. Manje od polovice bolesnika pod rizikom imalo je događaj.

Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II)





Napomena: P# = Placebo (broj događaja/broj bolesnika pod rizikom); A# = Adalimumab (broj događaja/broj bolesnika pod rizikom).

U ispitivanju UV I primijećene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placeba za svaku komponentu neuspjeha liječenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike primijećene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponentne brojčano išle u prilog adalimumabu.

Od ukupno 417 ispitanika uključenih u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja UV I i UV II, 46 ispitanika nije zadovoljavalo kriterije (npr. kod njih su se razvile komplikacije kao posljedica dijabetičke retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i stoga nisu bili uključeni u primarnu analizu djelotvornosti. Od preostalog 371 bolesnika, 276 ocjenjivih bolesnika sudjelovalo je u otvorenom liječenju adalimumabom tijekom 78 tjedana. Prema pristupu utemeljenom na opaženim podacima, u 222 (80,4%) bolesnika bolest je bila u mirovanju (bez aktivnih upalnih lezija, stupanj prema broju stanica u prednjoj očnoj komori $\leq 0,5+$, stupanj prema замуćenju staklovine $\leq 0,5+$) uz istodobnu primjenu steroida u dozi od $\leq 7,5$ mg na dan, dok je u njih 184 (66,7%) bolest bila u mirovanju bez primjene steroida. U 78. tjednu BCVA se ili poboljšao ili održao na istoj razini (pogoršanje za < 5 slova) u 88,4% očiju. Među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju prije 78. tjedna, njih 11% to je učinilo zbog nuspojava, a njih 5% zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvaliteta života

U oba su se klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 određivali ishodi s obzirom na funkcioniranje povezano s vidom koje su prijavljivali bolesnici. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumabu, a srednje vrijednosti razlike bile su statistički značajne za opći vid, bol u oku, vid na blizinu, mentalno zdravlje i ukupan rezultat u ispitivanju UV I te za opći vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Učinci povezani s vidom koji nisu brojčano išli u prilog adalimumabu bili su učinci na vid u boji u ispitivanju UV I, odnosno učinci na vid u boji, periferni vid i vid na blizinu u ispitivanju UV II.

Uveitis u djece

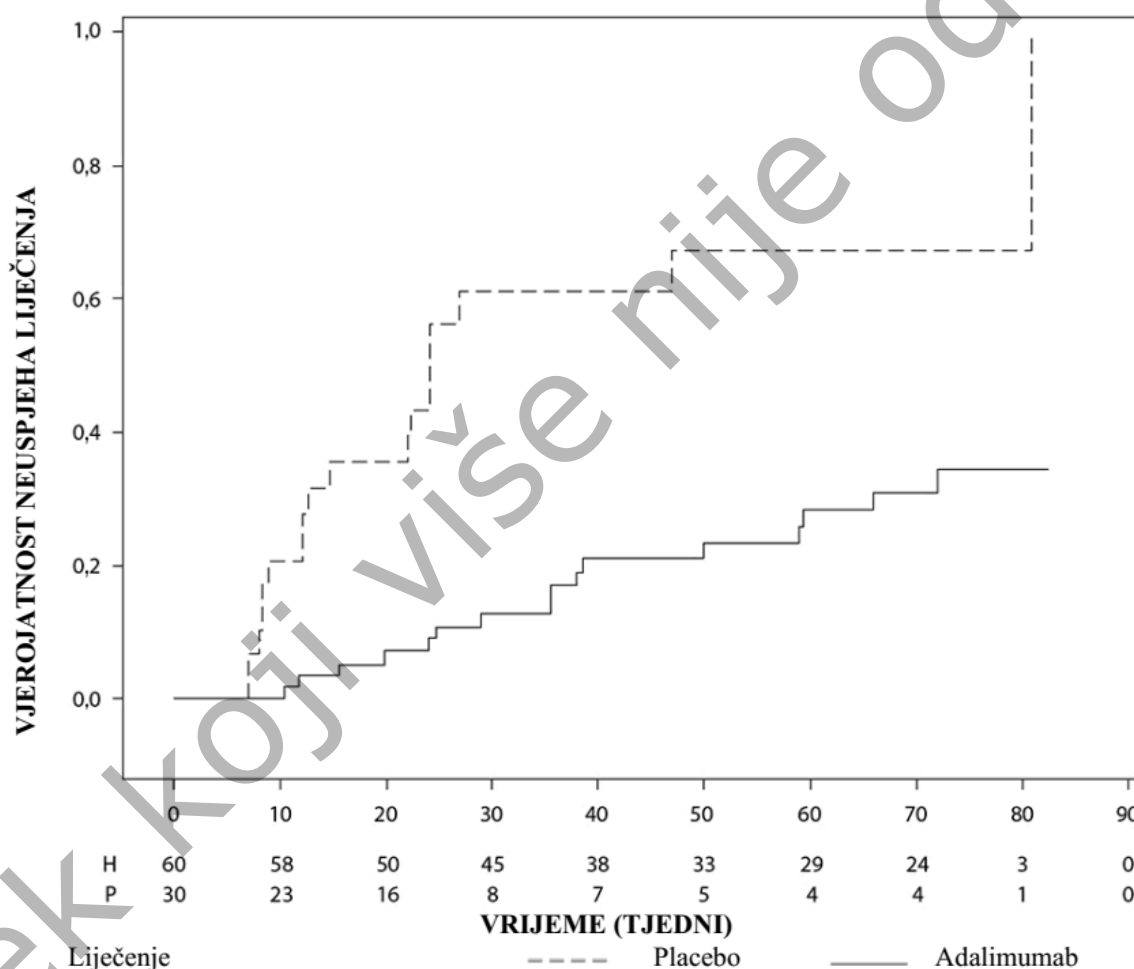
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriori uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana liječenja metotreksatom. Bolesnici su primali ili placebo ili 20 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine < 30 kg) odnosno 40 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine ≥ 30 kg) svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Kriteriji koji su određivali neuspjeh liječenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja upale oka, djelomično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih popratnih očnih bolesti ili pogoršanje popratnih očnih bolesti, nedopuštena istodobna primjena drugih lijekova te prekid liječenja na dulje razdoblje.

Klinički odgovor

Adalimumab je značajno odgodio vrijeme do neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 3, $P < 0,0001$ iz log-rang testa). Medijan vremena do neuspjeha liječenja iznosio je 24,1 tjedan u ispitanika koji su primali placebo, dok se u ispitanika liječenih adalimumabom medijan vremena do neuspjeha liječenja nije mogao procijeniti jer je do neuspjeha liječenja došlo u manje od polovice tih ispitanika. Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspjeha liječenja za 75% u odnosu na placebo, što pokazuje omjer hazarda ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanju liječenja uveitisa u djece



Napomena: P = Placebo (broj bolesnika pod rizikom); H = ADALIMUMAB (broj bolesnika pod rizikom).

Imunogenost

Tijekom liječenja adalimumabom mogu se razviti protutijela na adalimumab. Stvaranje protutijela na adalimumab povezano je s bržim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba. Nema očite korelacije prisutnosti protutijela na adalimumab s pojavom štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja adalimumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u indikaciji ulceroznog kolitisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 40 mg, adalimumab se sporo apsorbira i raspodjeljuje, a vršne koncentracije u serumu postižu se približno 5 dana nakon primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba procijenjena nakon primjene jednokratne supkutane doze od 40 mg bila je 64% u tri ispitivanja. Nakon pojedinačnih intravenskih doza koje su se kretale od 0,25 do 10 mg/kg, koncentracije su bile proporcionalne dozi. Nakon primjene doza od 0,5 mg/kg (~40 mg) klirens je bio u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V_{ss}) je iznosio od 5 do 6 litara. Srednji poluvijek u terminalnoj fazi iznosi približno dva tjedna. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tekućini nekolicine bolesnika s reumatoidnim artritisom iznosile su 31-96% koncentracija u serumu.

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom srednje vrijednosti najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže bile su približno 5 µg/ml (bez istodobne primjene metotreksata), odnosno 8 do 9 µg/ml (uz metotreksat). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se uglavnom razmjerno dozi nakon supkutane primjene 20, 40 i 80 mg svaka dva tjedna, odnosno svakog tjedna.

Nakon primjene 24 mg/m² (do maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) u dobi od 4 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene od 20. do 48. tjedna) bila je 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

U bolesnika s poliartrikularnim JIA u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i starijih i tjelesne težine manje od 15 kg, nakon primjene 24 mg/m² adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m² (do maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene u 24. tjednu) bila je 8,8 ± 6,6 µg/ml za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 11,8 ± 4,3 µg/ml uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon supkutane primjene 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan u odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, srednja vrijednost (± SD) najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u 68. tjednu iznosila je 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U odraslih bolesnika sa psorijazom, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bila je 5 µg/ml tijekom primjene monoterapije dozom adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan.

Nakon supkutano primijenjene doze od 0,8 mg/kg (do maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom, srednja vrijednost ± SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Nakon primjene adalimumaba u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu u odraslih

bolesnika s gnojnim hidradenitisom, najniže koncentracije adalimumaba u serumu u 2. i 4. tjednu iznosile su približno 7 do 8 µg/ml. Kada se adalimumab primjenjivao u dozi od 40 mg svaki tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od 12. do 36. tjedna iznosila je približno 8 do 10 µg/ml.

Izloženost adalimumabu u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom predviđena je uz pomoć farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama u drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza u djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest u djece i artritis povezan s entezitisom). Preporučeni režim doziranja za adolescente s gnojnim hidradenitisom je 40 mg svaki drugi tjedan. Budući da veličina tijela može utjecati na izloženost adalimumabu, adolescenti s većom tjelesnom težinom u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od primjene preporučene doze za odrasle od 40 mg svaki tjedan.

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, nakon udarne doze od 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 40 mg u drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 5,5 µg/ml, odnosno 12 µg/ml ako je udarna doza bila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji su primali liječenje održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 7 µg/ml.

U pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću, otvorena induksijska doza adalimumaba bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nultom, odnosno drugom tjednu, ovisno o graničnoj vrijednosti za tjelesnu težinu od 40 kg. U četvrtom su tjednu bolesnici na temelju tjelesne težine randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je dobivala standardnu dozu (40/20 mg svaki drugi tjedan) ili nisku dozu (20/10 mg svaki drugi tjedan) kao liječenje održavanja. Srednje vrijednosti (± SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu bile su 15,7 ± 6,6 µg/ml u bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg (160/80 mg) i 10,6 ± 6,1 µg/ml u bolesnika tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

U bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti (± SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su 9,5 ± 5,6 µg/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i 3,5 ± 2,2 µg/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa svaka dva tjedna na svaki tjedan, srednje vrijednosti (± SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, tjedno) i 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, tjedno).

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s ulceroznim kolitisom, nakon udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 12 µg/ml. U bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali liječenje održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 8 µg/ml.

U odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu i zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 - 10 µg/ml.

Izloženost adalimumabu u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama u drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza u djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest u djece i artritis povezan s entezitisom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primjene udarne doze u djece u dobi od < 6 godina. Predviđene razine izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Populacijskim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je usporediva izloženost adalimumabu i djelotvornost adalimumaba u bolesnika liječenih s 80 mg svaki drugi tjedan i u onih liječenih s 40 mg svaki tjedan (uključujući odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom, gnojnim hidradenitisom, ulceroznim kolitisom,

Crohnovom bolešću ili psorijazom, bolesnike s adolescentnim gnojnim hidradenitisom, i pedijatrijske bolesnike ≥ 40 kg s Crohnovom bolešću).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje u pedijatrijskoj populaciji

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), utvrđena je veza između plazmatskih koncentracija i odgovora PedACR 50. Pravidna plazmatska koncentracija adalimumaba uz koju se postiže polovica maksimalne vjerojatnosti za odgovor PedACR 50 (EC50) bila je 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno'. S povećanjem koncentracija adalimumaba povećavale su se i stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata 'bez bolesti' ili 'minimalno', u oba slučaja uz sličan privedan EC50 od približno 4,5 µg/ml (95% CI: 0,4-47,6 odnosno 1,9-10,5).

Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se privedni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti provedena na makaki majmunima s dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9-17 majmuna u skupini) nisu pokazala znakove oštećenja fetusa uslijed primjene adalimumaba. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala ni standardna procjena toksičnosti za plodnost i postnatalne toksičnosti adalimumaba zbog nepostojanja odgovarajućih modela za protutijelo s ograničenom križnom reaktivnošću s TNF-om glodavaca, odnosno stvaranjem neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat
octena kiselina, ledena
trehaloza dihidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku/napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jedna napunjena štrcaljka/napunjena brizgalice lijeka Cyltezo može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25°C u trajanju do 14 dana. Napunjenu štrcaljku/napunjenu brizgalicu mora se zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 14 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu primjenu (staklo tipa I), s čepom klipa (butilna guma) i iglom sa zatvaračem (vanjski dio proizveden od plastičnog materijala, a unutarnji dio od elastomera koji sadrži lateks).

Pakiranja:

- 1 napunjena štrcaljka (0,8 ml sterilne otopine) u blisteru, s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 2 napunjene štrcaljke (0,8 ml sterilne otopine), svaka u blisteru, s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 4 napunjene štrcaljke (0,8 ml sterilne otopine), svaka u blisteru, s 4 jastučića natopljena alkoholom.
- 6 napunjenih štrcaljki (0,8 ml sterilne otopine), svaka u blisteru s 6 jastučića natopljenih alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici za jednokratnu primjenu od strane bolesnika koja sadrži napunjenu štrcaljku. Štrcaljka koja se nalazi unutar brizgalice je izrađena od stakla tipa I, s čepom klipa (butilna guma) i iglom sa zatvaračem (vanjski dio proizveden od plastičnog materijala, a unutarnji dio od elastomera koji sadrži lateks).

Pakiranja:

- 1 napunjena brizgatica (0,8 ml sterilne otopine) u blisteru, s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 2 napunjene brizgalice (0,8 ml sterilne otopine), svaka u blisteru, s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 4 napunjene brizgalice (0,8 ml sterilne otopine), svaka u blisteru, s 4 jastučića natopljena alkoholom.
- 6 napunjenih brizgalica (0,8 ml sterilne otopine), svaka u blisteru, s 6 jastučića natopljenih alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
EU/1/17/1240/001
EU/1/17/1240/002
EU/1/17/1240/003
EU/1/17/1240/004

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
EU/1/17/1240/005
EU/1/17/1240/006
EU/1/17/1240/007
EU/1/17/1240/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10 studeni 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka Cyltezo u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se dogovoriti s nadležnim državnim tijelom o sadržaju i obliku edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

U svakoj državi članici u kojoj je Cyltezo dostupan na tržištu, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da su svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati Cyltezo opskrbljeni sljedećim edukacijskim paketom:

- edukacijski materijal za liječnike
- informacije za bolesnika

Edukacijski materijal za liječnike mora sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike
- Kartica s upozorenjima za bolesnika

Vodič za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Relevantne informacije o sigurnosnim pitanjima za ozbiljne infekcije, sepsu, tuberkulozu i oportunističke infekcije; kongestivno zatajenje srca; demijelinizacijske poremećaje; zloćudne bolesti za koje su potrebne dodatne mjere minimizacije rizika (npr. ozbiljnost, težina, učestalost, vrijeme do nastupa, reverzibilnost nuspojave ako je primjenjivo).

Kartica s upozorenjima za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Poruku s upozorenjem za zdravstvenog radnika koji u bilo kojoj situaciji liječi bolesnika, uključujući hitne slučajeve, da taj bolesnik primjenjuje Cyltezo.
- Da liječenje lijekom Cyltezo može povećati mogući rizik od ozbiljnih infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija; kongestivnog zatajenja srca; demijelinizacijskih poremećaja; zloćudnih bolesti.
- Znakove ili simptome vezane uz sigurnost primjene te kada potražiti pomoć zdravstvenog radnika
- Kontaktne podatke liječnika koji propisuje lijek.

Paket s informacijama za bolesnika mora sadržavati:

Uputu o lijeku s informacijama za bolesnika.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat, ledena octena kiselina, trehaloza dihidrat, polisorbit 80 i voda za injekcije. Poklopac igle na štrcaljki sadrži prirodnu gumu (lateks). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

2 jastučića natopljena alkoholom

2 napunjene štrcaljke

2 jastučića natopljena alkoholom

4 napunjene štrcaljke

4 jastučića natopljena alkoholom

6 napunjenih štrcaljki

6 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Potkožno

Samo za jednokratnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1240/001 1 napunjena štrcaljka
EU/1/17/1240/002 2 napunjene štrcaljke
EU/1/17/1240/003 4 napunjene štrcaljke
EU/1/17/1240/004 6 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cyltezo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za informacije o čuvanju, pogledajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Cyltezo 40 mg injekcija
adalimumab
Potkožno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat, ledena octena kiselina, trehaloza dihidrat, polisorbit 80 i voda za injekcije. Poklopac igle na štrcaljki sadrži prirodnu gumu (lateks). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica

2 jastučića natopljena alkoholom

2 napunjene brizgalice

2 jastučića natopljena alkoholom

4 napunjene brizgalice

4 jastučića natopljena alkoholom

6 napunjenih brizgalica

6 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Potkožno

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1240/005 1 napunjena brizgalica

EU/1/17/1240/006 2 napunjene brizgalice

EU/1/17/1240/007 4 napunjene brizgalice

EU/1/17/1240/008 6 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cyltezo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za informacije o čuvanju, pogledajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BRIZGALICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Cyltezo 40 mg injekcija
adalimumab
Potkožno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki adalimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati Karticu s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Cyltezo. Karticu s upozorenjima za bolesnika držite kod sebe.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cyltezo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cyltezo
3. Kako primjenjivati lijek Cyltezo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Cyltezo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu

1. Što je Cyltezo i za što se koristi

Cyltezo sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav tijela.

Cyltezo je namijenjen liječenju sljedećih upalnih bolesti:

- reumatoidnog artritisa,
- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom,
- ankilozantnog spondilitisa (AS),
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a,
- psorijatičnog artritisa,
- psorijaze,
- gnojnog hidradenitisa (*Hidradenitis suppurativa*),
- Crohnove bolesti,
- ulceroznog kolitisa i
- nezaraznog uveitisa.

Djelatna tvar u lijeku Cyltezo, adalimumab, je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu za određenu ciljnu molekulu.

Ciljna molekula adalimumaba je protein koji se naziva faktor tumorske nekroze (TNF α), čije su razine povišene pri gore navedenim upalnim bolestima. Vežanjem za TNF α , Cyltezo smanjuje upalni proces u ovim bolestima.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Cyltezo je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek Cyltezo.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, Cyltezo se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Cyltezo može usporiti oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću te poboljšati fizičku funkciju.

Cyltezo se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Smatra li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, Cyltezo se može primjenjivati u obliku monoterapije.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se obično prvi puta pojave u djetinjstvu.

Cyltezo je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina i artritisa povezanog s entezitisom u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će bolesnicima prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bolesnicima će biti propisan Cyltezo.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

Cyltezo je namijenjen liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, bit će Vam propisan lijek Cyltezo kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova povezana sa psorijazom.

Cyltezo je namijenjen liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Cyltezo može usporiti oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću te poboljšati fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je upalna kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo raspadanje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunostim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

Cyltezo je namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Cyltezo se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih topikalna terapija

i fototerapije nisu djelovale dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*) u odraslih i adolescenata

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična i često bolna upalna bolest kože. Simptomi mogu uključivati ​​nodule (kvržice) koji su bolni na dodir i apscese (čireve) iz kojih može istjecati gnoj. Najčešće zahvaća specifične dijelove kože, poput područja ispod dojki i pazuha te područja na unutarnjem dijelu bedara, preponama i stražnjici. Na zahvaćenim mjestima mogu nastati i ožiljci.

Cyltezo se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Cyltezo može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, bit će Vam propisan lijek Cyltezo.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava.

Adalimumab je namijenjen liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek Cyltezo.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva.

Cyltezo je namijenjen liječenju ulceroznog kolitisa u odraslih. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, dobit ćete lijek Cyltezo kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Cyltezo djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Cyltezo je namijenjen liječenju

- odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ​​lijek Cyltezo

Nemojte primjenjivati ​​lijek Cyltezo

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući tuberkulozu (pogledajte dio "Upozorenja i mjere opreza"). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- Ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne

srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio “Upozorenja i mjere opreza”).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Cyltezo.

Alergijska reakcija

- Imate li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsima, "piskanja pri disanju", omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek Cyltezo i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcija

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Cyltezo. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Tijekom primjene lijeka Cyltezo, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, druge oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom) i sepsu (otrovanje krvi). U rijetkim slučajevima, te infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid liječenja lijekom Cyltezo.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom Cyltezo, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj Kartici s upozorenjima za bolesnika. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste primili preventivnu terapiju za tuberkulozu. Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Putovanje/ponavljajuća infekcija

- Obavijestite svog liječnika ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivnu infekciju HBV-om ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. Cyltezo može u nositelja virusa reaktivirati infekciju HBV-om. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija infekcije HBV-om može biti opasna po život.

Dob iznad 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka Cyltezo. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom Cyltezo. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Kirurški ili stomatološki zahvat

- Ako se spremate imati kakav kirurški ili stomatološki zahvat, obavijestite svog liječnika o tome da primjenjujete lijek Cyltezo. Liječnik može preporučiti privremeni prekid liječenja lijekom Cyltezo.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti (bolesti, poput multiple skleroze, koja zahvaća izolacijski sloj oko živaca), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Cyltezo donijet će Vaš liječnik. Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete simptome kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cjepivo

- Određena cjepiva sadrže oslabljene, ali žive oblike bakterija ili virusa koji uzrokuju bolesti te se ona ne smiju davati za vrijeme liječenja lijekom Cyltezo jer mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca prime sva cjepiva za svoju dob prema rasporedu cijepljenja prije početka liječenja lijekom Cyltezo. Ako ste lijek Cyltezo uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja infekcije do oko pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Cyltezo kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom Cyltezo, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek Cyltezo.

Vrućica, modrice, krvarenje ili bljedoća

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica za obranu od infekcija ili zaustavljanje krvarenja. Ako imate povišenu temperaturu koju ne možete sniziti ili ako lako dobivate modrice ili krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti liječenje.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih liječenih adalimumabom ili nekim drugim TNF α blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma (raka koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (raka koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora se može povećati ako primjenjujete lijek Cyltezo. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i lijekove azatioprin ili merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Cyltezo uzimate azatioprin ili

merkaptopurin.

- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme liječenja ili nakon njega na koži jave nova područja oštećene kože ili ako se postojeći madeži ili područja oštećenja promijene, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF α blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li liječenje blokatorom TNF α primjereno za Vas.

Sindrom sličan lupusu

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Cyltezo može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije početka liječenja lijekom Cyltezo.
- Nemojte davati Cyltezo djeci s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom mlađoj od 2 godine.
- Ne koristite napunjenu štrcaljku od 40 mg ako su umjesto 40 mg preporučene druge doze.

Drugi lijekovi i Cyltezo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Cyltezo se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili analgeticima, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Cyltezo se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Cyltezo.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- Cyltezo se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.
- U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale adalimumab tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale adalimumab.
- Cyltezo se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primate lijek Cyltezo tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Cyltezo (za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Upravljanje vozilima i strojevima

Cyltezo može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon

uzimanja lijeka Cyltezo može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) kao i smetnje vida.

Poklopac igle na štrcaljki sadrži lateks.

Unutarnji dio zatvarača (poklopac igle) na štrcaljki sadrži prirodnu gumu (lateks), što može uzrokovati teške alergijske reakcije u bolesnika osjetljivih na lateks.

Cyltezo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Cyltezo

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritismom, psorijatičnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza AS-a

Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritismom iznosi 40 mg adalimumaba, a primjenjuje se kao pojedinačna doza svaki drugi tjedan.

Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Cyltezo. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Cyltezo se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Cyltezo, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg

Cyltezo je dostupan samo u obliku napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo djeci koja zahtijevaju manje od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka Cyltezo je 40 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s artritismom povezanim s entezitismom

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg

Cyltezo je dostupan samo u obliku napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo djeci koja zahtijevaju manje od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka Cyltezo je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli sa psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike sa psorijazom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije

od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek Cyltezo morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ovisno o odgovoru na liječenje, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s plak psorijazom

Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg

Cyltezo je dostupan samo u obliku napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo djeci koja zahtijevaju manje od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka Cyltezo je početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*)

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja doziranjem 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan, kako je propisao Vaš liječnik. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

Adolescenti s gnojnim hidradenitisom u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka Cyltezo je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije. Ako ta doza neće dovoljno dobro djelovati, Vaš liječnik može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza za Crohnovu bolest je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg svaka dva tjedna. Ako je potreban brži učinak, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ta doza neće dovoljno dobro djelovati, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s Crohnovom bolešću

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Cyltezo je dostupan samo u obliku napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo djeci koja zahtijevaju manje od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine 40 kg ili više

Uobičajena početna doza je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega

poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ta doza neće dovoljno dobro djelovati, liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena doza lijeka Cyltezo za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg u dva uzastopna dana) u nultnom tjednu i 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) u drugom tjednu te potom 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ta doza neće dovoljno dobro djelovati, liječnik može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek Cyltezo onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek Cyltezo mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Cyltezo se može primjenjivati i sam.

Djeca i adolescenti s kroničnim nezaraznim uveitisom u dobi od 2 i više godina

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg

Cyltezo je dostupan samo u obliku napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo djeci koja zahtijevaju manje od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Uobičajena doza lijeka Cyltezo je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

Cyltezo se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Detaljne upute kako ubrizgati lijek Cyltezo nalaze se u dijelu 7 „Upute za primjenu“.

Ako primijenite više lijeka Cyltezo nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Cyltezo češće nego što ste trebali, nazovite svog liječnika ili ljekarnika i objasnite da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Cyltezo

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka Cyltezo morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek Cyltezo

Odluku o prekidu primjene lijeka Cyltezo potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti do 4 mjeseca ili više nakon ubrizgavanja posljednje doze lijeka Cyltezo.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **hitno potražite medicinsku pomoć:**

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće:**

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju,
- osjećaj slabosti ili umora,
- kašalj,
- trnce,
- utrnulost,
- dvoslike,
- slabost u rukama ili nogama,
- oteklinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojanih nuspojava, uočenih pri primjeni adalimumaba.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- bol u trbuhu,
- mučnina i povraćanje,
- osip,
- bol u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) :

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,

- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- simptomi kompresije korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj da se vrti prostorija),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrice (tvrda oteklina sa zgrušanom krvi),
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (loša probava, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi s bubrežima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu što uzrokuje oticanje zahvaćenog tkiva),
- vrućica,
- smanjeni broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) :

- oportunističke infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma),
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak,
- uključujući rak limfnog sustava (limfom) i
- melanom (vrsta raka kože),
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao stanje koje se naziva sarkoidoza),

- vaskulitis (upala krvnih žila)
- nevoljno drhtanje,
- moždani udar,
- neuropatija (oštećenje živaca),
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- oticanje lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre),
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) :

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao upala oćnog živca i Guillain-Barréov sindrom, stanje koje može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoj rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- proboj crijeva,
- hepatitis,
- reaktivacija hepatitisa B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip),
- oteklina lica povezana s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lichenoidne kožne reakcije (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- hepatosplenićni T-stanićni limfom (rijetki rak krvi često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita u krvi,
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan urednih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotutijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- niska razina leukocita, eritrocita i trombocita.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Cyltezo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/blisteru/kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna napunjena štrcaljka lijeka Cyltezo može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) najviše do 14 dana - pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvali na sobnoj temperaturi, štrcaljku **morate iskoristiti u roku od 14 dana ili je baciti**, čak i ako ste je vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste štrcaljku prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cyltezo sadrži

Djelatna tvar je adalimumab.

Drugi sastojci su natrijev acetat trihidrat, ledena octena kiselina, trehaloza dihidrat, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako Cyltezo izgleda i sadržaj pakiranja

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj štrcaljki dolazi u obliku 0,8 ml sterilne bistre do blago zamućene otopine 40 mg adalimumaba.

Napunjena štrcaljka lijeka Cyltezo izrađena je od stakla. Jedno pakiranje sadrži 1, 2, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki za uporabu od strane bolesnika s 2, 2, 4, odnosno 6 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Cyltezo može biti dostupan u obliku napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

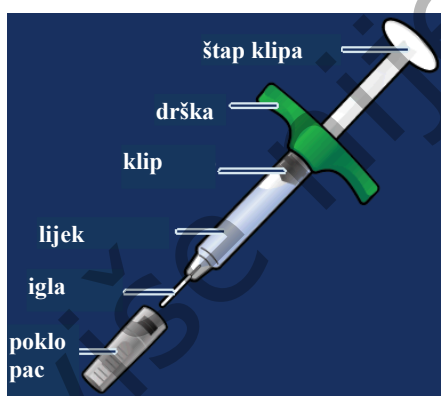
Lijek koji više nije odobren

7. Upute za primjenu

- U sljedećim je uputama objašnjeno kako si dajete potkožnu injekciju lijeka Cyltezo pomoću napunjene štrcaljke. Prvo pažljivo pročitajte sve upute a zatim ih slijedite korak po korak.
- U tehniku samostalnog ubrizgavanja uputit će Vas liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- **NE pokušavajte** si dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako je pripremiti i ubrizgati.
- Nakon primjerene obuke, injekciju si možete dati sami ili Vam je može dati druga osoba, na primjer, član obitelji ili prijatelj.
- Za jednu injekciju upotrijebite jednu napunjenu štrcaljku.
- Lijek čuvajte izvan dohvata djece.

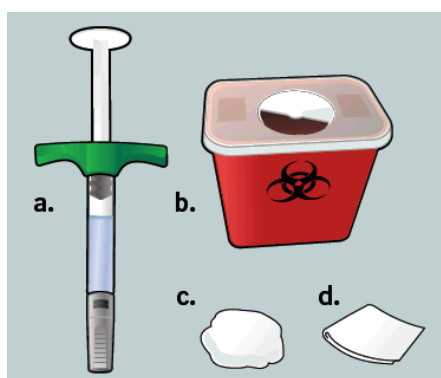
Napunjena štrcaljka lijeka Cyltezo

Napunjena štrcaljka lijeka Cyltezo je štrcaljka za jednokratnu primjenu koja oslobađa gotovu dozu lijeka.



- **NE** skidajte poklopac do same primjene injekcije (korak 6).

1) Prikupite potreban pribor

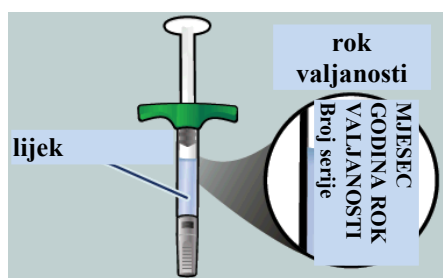


Prikupite potreban pribor na **čistu, ravnu površinu**:

- jedna napunjena štrcaljka lijeka Cyltezo, izvađena iz hladnjaka. **Pričekajte 30 minuta** da se lijek ugrije. Ubrizgavanje hladnog lijeka može uzrokovati nelagodu.
- spremnik za odlaganje oštih predmeta (nije uključen)
- vata ili gaza (nije uključeno)
- jastučić natopljen alkoholom

Ako nemate sav gore navedeni pribor, obratite se ljekarniku prije no što nastavite.

2) Pregledajte napunjenu štrcaljku



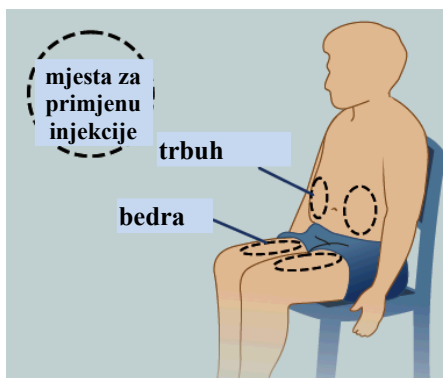
- Pregledajte napunjenu štrcaljku lijeka Cyltezo, lijek u njoj, i rok valjanosti.
- Normalno je vidjeti mjehurić zraka. Nije potrebno ukloniti mjehurić zraka prije injekcije.
- **NEMOJTE** primijeniti napunjenu štrcaljku ako:
 - istekao je rok valjanosti na napunjenoj štrcaljki ili kutiji
 - lijek je zamućen, promijenjene boje, zamrznut ili sadrži pahulje ili čestice
 - napunjena štrcaljka izgleda napuknuto, oštećeno ili propušta
 - napunjena je štrcaljka već bila korištena
 - napunjena je štrcaljka bila ostavljena za izravnom svjetlu

3) Operite ruke



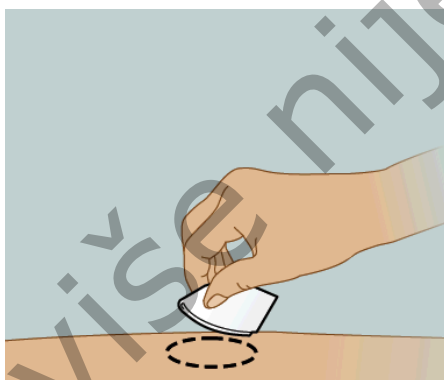
- Operite ruke vodom i sapunom, potom ih potpuno osušite.

4) Odaberite mjesto za primjenu injekcije



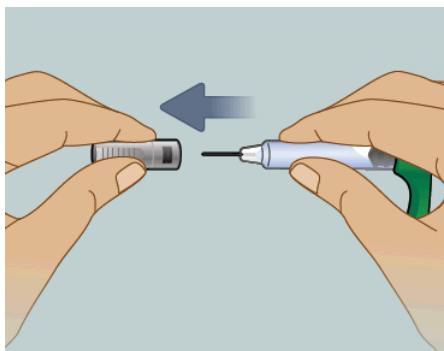
- Odaberite predio **na gornjem dijelu bedara ili trbuha** (barem 5 centimetara od pupka).
- Za svaku primjenu injekcije odaberite različito mjesto koje je barem 2,5 centimetara udaljeno od prethodnog mjesta primjene injekcije.
- Ne birajte predio koji je nježan, ima modricu ili ožiljak.
- Ne ubrizgavajte kroz odjeću.

5) Očistite mjesto za primjenu injekcije



- Upotrijebite jastučić natopljen alkoholom za čišćenje odabranog mjesta za primjenu injekcije.
- Ne dotičite ponovno taj predio prije ubrizgavanja.

6) Skinite poklopac



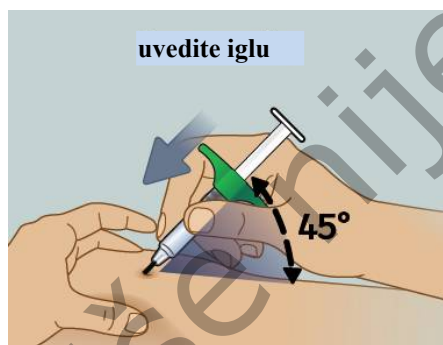
- Nježno skinite poklopac ravno ga povlačeći. Nemojte dotaknuti iglu ili dozvoliti da igla išta dotakne.
- Zbrinite poklopac u spremnik za odlaganje oštih predmeta.
- Ne pokušavajte vratiti poklopac na iglu.

7) Stisnite kožu



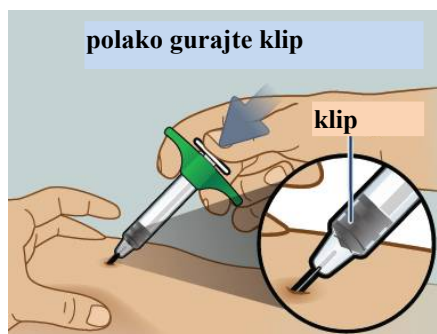
- Nježno stisnite kožu oko očišćenog mjesta za primjenu injekcije i čvrsto držite. Ubrizgat ćete u ovaj izdignuti predio kože.

8) Uvedite iglu



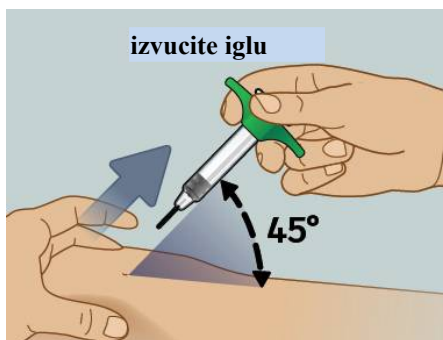
- Držite štrcaljku pod kutem od približno 45 stupnjeva u odnosu na mjesto za primjenu injekcije, potom brzim pokretom bez zastajkivanja uvedite iglu u kožu.

9) Ubrizgajte lijek

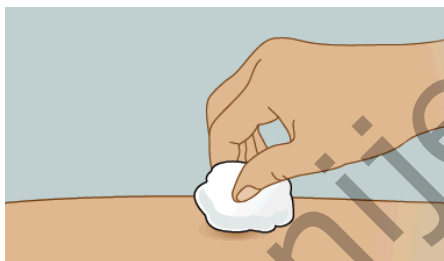


- Palcem polako gurajte klip prema dolje sve dok se ne istisne sav lijek iz štrcaljke. Klip treba doseći dno štrcaljke.

10) Izvucite iglu iz kože



- Izvucite iglu iz kože pod istim kutem pod kojim ste je uveli (45 stupnjeva).
- Ne dotičite iglu.
- Ako je potrebno, pritisnite vatu ili gazu preko mjesta primjene injekcije radi zaustavljanja krvarenja.
- Ne trljajte mjesto primjene injekcije.



11) Zbrinite napunjenu štrcaljku



- Zbrinite napunjenu štrcaljku lijeka Cyltezo u spremnik za odlaganje oštih predmeta.
- Ne upotrebljavajte ponovo napunjenu štrcaljku.
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- **NE** bacajte (zbrinjavajte) napunjene štrcaljke u kućni otpad.

Ako nešto pođe krivo s primjenom injekcije, nemojte upotrijebiti drugu napunjenu štrcaljku lijeka Cyltezo. Javite se svom liječniku ili ljekarniku.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgali adalimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati Karticu s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Cyltezo. Karticu s upozorenjima za bolesnika držite kod sebe.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cyltezo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cyltezo
3. Kako primjenjivati lijek Cyltezo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Cyltezo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu

1. Što je Cyltezo i za što se koristi

Cyltezo sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav tijela.

Cyltezo je namijenjen liječenju sljedećih upalnih bolesti:

- reumatoidnog artritisa,
- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom,
- ankilozantnog spondilitisa (AS),
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a,
- psorijatičnog artritisa,
- psorijaze,
- gnojnog hidradenitisa (*Hidradenitis suppurativa*),
- Crohnove bolesti,
- ulceroznog kolitisa i
- nezaraznog uveitisa.

Djelatna tvar u lijeku Cyltezo, adalimumab, je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu za određenu ciljnu molekulu.

Ciljna molekula adalimumaba je protein koji se naziva faktor tumorske nekroze (TNF α), čije su razine povišene pri gore navedenim upalnim bolestima. Vežanjem za TNF α , Cyltezo smanjuje upalni proces u ovim bolestima.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Cyltezo je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek Cyltezo.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, Cyltezo se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Cyltezo može usporiti oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću te poboljšati fizičku funkciju.

Cyltezo se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Smatra li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, Cyltezo se može primjenjivati u obliku monoterapije.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se obično prvi puta pojave u djetinjstvu.

Cyltezo je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina i artritisa povezanog s entezitisom u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će bolesnicima prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bolesnicima će biti propisan Cyltezo.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

Cyltezo je namijenjen liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, bit će Vam propisan lijek Cyltezo kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova povezana sa psorijazom.

Cyltezo je namijenjen liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Cyltezo može usporiti oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću te poboljšati fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je upalna kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo raspadanje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunostim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

Cyltezo je namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Cyltezo se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih topikalna terapija

i fototerapije nisu djelovale dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*) u odraslih i adolescenata

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična i često bolna upalna bolest kože. Simptomi mogu uključivati ​​nodule (kvržice) koji su bolni na dodir i apscese (čireve) iz kojih može istjecati gnoj. Najčešće zahvaća specifične dijelove kože, poput područja ispod dojki i pazuha te područja na unutarnjem dijelu bedara, preponama i stražnjici. Na zahvaćenim mjestima mogu nastati i ožiljci.

Cyltezo se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Cyltezo može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, bit će Vam propisan lijek Cyltezo.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava.

Adalimumab je namijenjen liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek Cyltezo.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva.

Cyltezo je namijenjen liječenju ulceroznog kolitisa u odraslih. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi neće dovoljno dobro djelovati, dobit ćete lijek Cyltezo kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Cyltezo djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Cyltezo je namijenjen liječenju

- odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ​​lijek Cyltezo

Nemojte primjenjivati ​​lijek Cyltezo

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući tuberkulozu (pogledajte dio "Upozorenja i mjere opreza"). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- Ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne

srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio “Upozorenja i mjere opreza”).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Cyltezo

Alergijska reakcija

- Imate li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsima, "piskanja pri disanju", omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek Cyltezo i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcija

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Cyltezo. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Tijekom primjene lijeka Cyltezo, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, druge oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom) i sepsu (otrovanje krvi). U rijetkim slučajevima, te infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid liječenja lijekom Cyltezo.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom Cyltezo, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj Kartici s upozorenjima za bolesnika. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste primili preventivnu terapiju za tuberkulozu. Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Putovanje/ponavljajuća infekcija

- Obavijestite svog liječnika ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivnu infekciju HBV-om ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. Cyltezo može u nositelja virusa reaktivirati infekciju HBV-om. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija infekcije HBV-om može biti opasna po život.

Dob iznad 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka Cyltezo. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom Cyltezo. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Kirurški ili stomatološki zahvat

- Ako se spremate imati kakav kirurški ili stomatološki zahvat, obavijestite svog liječnika o tome da primjenjujete lijek Cyltezo. Liječnik može preporučiti privremeni prekid liječenja lijekom Cyltezo.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti (bolesti, poput multiple skleroze, koja zahvaća izolacijski sloj oko živaca), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Cyltezo donijet će Vaš liječnik. Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete simptome kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cjepivo

- Određena cjepiva sadrže oslabljene, ali žive oblike bakterija ili virusa koji uzrokuju bolesti te se ona ne smiju davati za vrijeme liječenja lijekom Cyltezo jer mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca prime sva cjepiva za svoju dob prema rasporedu cijepljenja prije početka liječenja lijekom Cyltezo. Ako ste lijek Cyltezo uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja infekcije do oko pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Cyltezo kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom Cyltezo, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek Cyltezo.

Vrućica, modrice, krvarenje ili bljedoća

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica za obranu od infekcija ili zaustavljanje krvarenja. Ako imate povišenu temperaturu koju ne možete sniziti ili ako lako dobivate modrice ili krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti liječenje.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih liječenih adalimumabom ili nekim drugim TNF α blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma (raka koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (raka koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora se može povećati ako primjenjujete lijek Cyltezo. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i lijekove azatioprin ili merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Cyltezo uzimate azatioprin ili

merkaptopurin.

- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme liječenja ili nakon njega na koži jave nova područja oštećene kože ili ako se postojeći madeži ili područja oštećenja promijene, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF α blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li liječenje blokatorom TNF α primjereno za Vas.

Sindrom sličan lupusu

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Cyltezo može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije početka liječenja lijekom Cyltezo.
- Nemojte davati Cyltezo djeci s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritismom mlađoj od 2 godine.
- Ne koristite napunjenu štrcaljku od 40 mg ako su umjesto 40 mg preporučene druge doze.

Drugi lijekovi i Cyltezo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Cyltezo se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili analgeticima, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Cyltezo se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Cyltezo.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- Cyltezo se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.
- U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale adalimumab tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale adalimumab.
- Cyltezo se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primate lijek Cyltezo tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Cyltezo (za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Upravljanje vozilima i strojevima

Cyltezo može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon

uzimanja lijeka Cyltezo može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) kao i smetnje vida.

Poklopac igle na štrcaljki sadrži lateks.

Unutarnji dio zatvarača (poklopac igle) na štrcaljki sadrži prirodnu gumu (lateks), što može uzrokovati teške alergijske reakcije u bolesnika osjetljivih na lateks.

Cyltezo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Cyltezo

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritismom, psorijatičnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza AS-a

Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritismom iznosi 40 mg adalimumaba, a primjenjuje se kao pojedinačna doza svaki drugi tjedan.

Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Cyltezo. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Cyltezo se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Cyltezo, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg

Cyltezo je dostupan samo u obliku napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo djeci koja zahtijevaju manje od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka Cyltezo je 40 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s artritismom povezanim s entezitisom

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg

Cyltezo je dostupan samo u obliku napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo djeci koja zahtijevaju manje od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka Cyltezo je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli sa psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike sa psorijazom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije

od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek Cyltezo morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ovisno o odgovoru na liječenje, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s plak psorijazom

Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg

Cyltezo je dostupan samo u obliku napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo djeci koja zahtijevaju manje od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka Cyltezo je početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*)

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja doziranjem 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan, kako je propisao Vaš liječnik. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

Adolescenti s gnojnim hidradenitisom u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučena doza lijeka Cyltezo je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije. Ako ta doza neće dovoljno dobro djelovati, Vaš liječnik može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza za Crohnovu bolest je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg svaka dva tjedna. Ako je potreban brži učinak, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ta doza neće dovoljno dobro djelovati, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti s Crohnovom bolešću

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg

Cyltezo je dostupan samo u obliku napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo djeci koja zahtijevaju manje od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine 40 kg ili više

Uobičajena početna doza je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega

poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ta doza neće dovoljno dobro djelovati, liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena doza lijeka Cyltezo za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg u dva uzastopna dana) u nultnom tjednu i 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) u drugom tjednu te potom 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ta doza neće dovoljno dobro djelovati, liječnik može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek Cyltezo onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek Cyltezo mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Cyltezo se može primjenjivati i sam.

Djeca i adolescenti s kroničnim nezaraznim uveitisom u dobi od 2 i više godina

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg

Cyltezo je dostupan samo u obliku napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice od 40 mg. Stoga nije moguće primijeniti lijek Cyltezo djeci koja zahtijevaju manje od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže adalimumab i nude takvu mogućnost.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više

Uobičajena doza lijeka Cyltezo je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

Cyltezo se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Detaljne upute kako ubrizgati lijek Cyltezo nalaze se u dijelu 7 „Upute za primjenu“.

Ako primijenite više lijeka Cyltezo nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Cyltezo češće nego što ste trebali, nazovite svog liječnika ili ljekarnika i objasnite da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Cyltezo

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka Cyltezo morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek Cyltezo

Odluku o prekidu primjene lijeka Cyltezo potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti do 4 mjeseca ili više nakon ubrizgavanja posljednje doze lijeka Cyltezo.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **hitno potražite medicinsku pomoć:**

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće:**

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju,
- osjećaj slabosti ili umora,
- kašalj,
- trnce,
- utrnulost,
- dvoslike,
- slabost u rukama ili nogama,
- oteklinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojanih nuspojava, uočenih pri primjeni adalimumaba.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- bol u trbuhu,
- mučnina i povraćanje,
- osip,
- bol u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) :

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,

- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- simptomi kompresije korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj da se vrti prostorija),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrice (tvrda oteklina sa zgrušanom krvi),
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (loša probava, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi s bubrezima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu što uzrokuje oticanje zahvaćenog tkiva),
- vrućica,
- smanjeni broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) :

- oportunističke infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma),
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak,
- uključujući rak limfnog sustava (limfom) i
- melanom (vrsta raka kože),
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao stanje koje se naziva sarkoidoza),

- vaskulitis (upala krvnih žila),
- nevoljno drhtanje,
- moždani udar,
- neuropatija (oštećenje živaca),
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- oticanje lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre),
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) :

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom, stanje koje može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoj rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- proboj crijeva,
- hepatitis,
- reaktivacija hepatitisa B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip),
- oteklina lica povezana s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lihenoidne kožne reakcije (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita u krvi,
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan urednih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotutijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- niska razina leukocita, eritrocita i trombocita.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Cyltezo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/blisteru/kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna napunjena brizgalica lijeka Cyltezo može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) najviše do 14 dana - pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvali na sobnoj temperaturi, brizgalicu **morate iskoristiti u roku od 14 dana ili je baciti**, čak i ako ste je vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste brizgalicu prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cyltezo sadrži

Djelatna tvar je adalimumab.

Drugi sastojci su natrijev acetat trihidrat, ledena octena kiselina, trehaloza dihidrat, polisorbit 80 i voda za injekcije.

Kako Cyltezo izgleda i sadržaj pakiranja

Cyltezo 40 mg otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici dolazi u obliku 0,8 ml sterilne bistre do blago zamućene otopine 40 mg adalimumaba.

Napunjena brizgalica lijeka Cyltezo je bijelo i zeleno obojana brizgalica za jednokratnu primjenu, koja ima sivo obojan poklopac i sadrži staklenu štrcaljku s lijekom Cyltezo. Na svakoj strani brizgalice nalazi se prozorčić kroz koji možete vidjeti otopinu lijeka Cyltezo unutar štrcaljke.

Napunjena brizgalica lijeka Cyltezo dostupna je u pakiranjima koja sadrže 1, 2, 4 i 6 napunjenih brizgalica. Pakiranje od 1 napunjene brizgalice dolazi s 2 jastučića natopljena alkoholom (1 rezervni). U pakiranjima od 2, 4 i 6 napunjenih brizgalica, svaka napunjena brizgalica dolazi s 1 jastučićem natopljenim alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Cyltezo može biti dostupan u obliku napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

7. Upute za primjenu

- U sljedećim je uputama objašnjeno kako si dajete potkožnu injekciju lijeka Cyltezo pomoću napunjene brizgalice. Prvo pažljivo pročitajte sve upute a zatim ih slijedite korak po korak.
- U tehniku samostalnog ubrizgavanja uputit će Vas liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- **NE pokušavajte** si dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako je pripremiti i ubrizgati.
- Nakon primjerene obuke, injekciju si možete dati sami ili Vam je može dati druga osoba, na primjer, član obitelji ili prijatelj.
- Za jednu injekciju upotrijebite jednu napunjenu brizgalicu.
- Lijek čuvajte izvan dohvata djece.

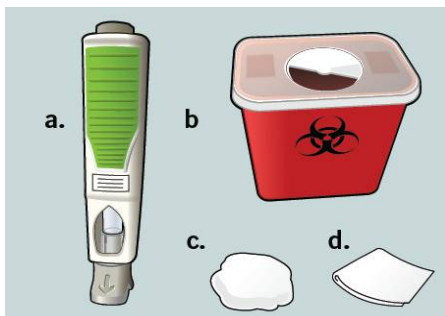
Napunjena brizgalica lijeka Cyltezo

Brizgalica lijeka Cyltezo je napunjena brizgalica za jednokratnu primjenu koja oslobađa gotovu dozu lijeka.



- **NE** skidajte poklopac do same primjene injekcije (korak 6).

1) Prikupite potreban pribor

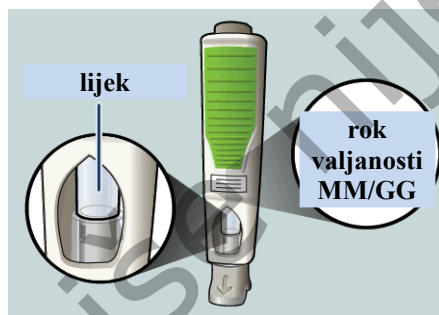


Prikupite potreban pribor na **čistu, ravnu površinu**:

- jedna napunjena brizgalica lijeka Cyltezo, izvađena iz hladnjaka. **Pričekajte 30 minuta** da se lijek ugrije. Ubrizgavanje hladnog lijeka može uzrokovati nelagodu.
- spremnik za odlaganje oštih predmeta (nije uključen)
- vata ili gaza (nije uključeno)
- jastučić natopljen alkoholom

Ako nemate sav gore navedeni pribor, obratite se ljekarniku prije no što nastavite.

2) Pregledajte brizgalicu



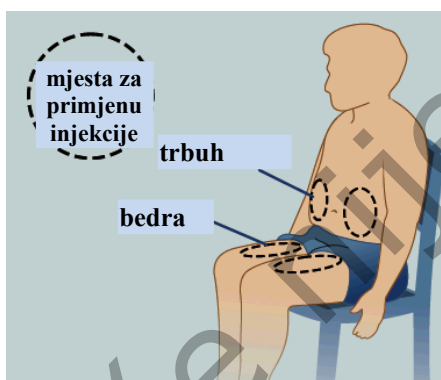
- Pregledajte brizgalicu lijeka Cyltezo, lijek u njoj i rok valjanosti.
- Normalno je vidjeti jedan ili više mjehurića zraka u lijeku.
- **NEMOJTE** primijeniti brizgalicu lijeka Cyltezo ako:
 - istekao je rok valjanosti na brizgalici ili kutiji
 - lijek je zamućen, promijenjene boje, zamrznut ili sadrži pahulje ili čestice
 - brizgalica izgleda napuknuto, oštećeno ili propušta
 - brizgalica je već bila korištena
 - brizgalica je pala na pod
 - brizgalica je bila ostavljena za izravnom svjetlu

3) Operite ruke



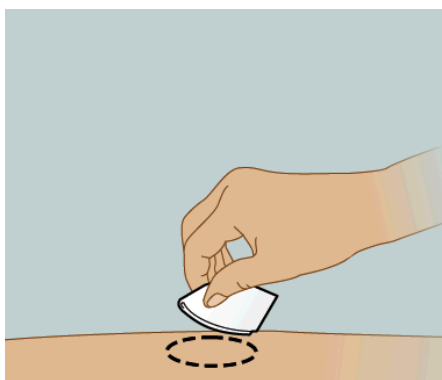
- Operite ruke vodom i sapunom, potom ih potpuno osušite.

4) Odaberite mjesto za primjenu injekcije



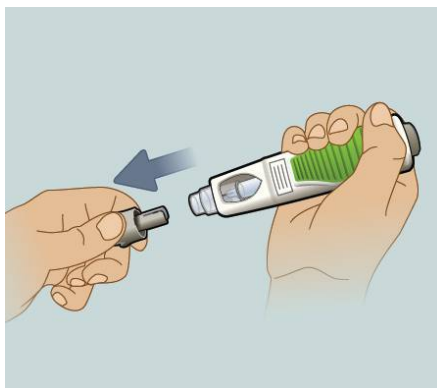
- Odaberite predio **na gornjem dijelu bedara ili trbuha** (barem 5 centimetara od pupka).
- Za svaku primjenu injekcije odaberite različito mjesto koje je barem 2,5 centimetara udaljeno od prethodnog mjesta primjene injekcije.
- Ne birajte predio koji je nježan, ima modricu ili ožiljak.
- Ne ubrizgavajte kroz odjeću.

5) Očistite mjesto za primjenu injekcije



- Upotrijebite jastučić natopljen alkoholom za čišćenje odabranog mjesta za primjenu injekcije.
- Ne dotičite ponovno taj predio prije ubrizgavanja.

6) Skinite poklopac



- Skinite poklopac ravno ga povlačeći s brizgalice. Ne okrećite poklopac. Okretanje poklopca može oštetiti iglu.
- Zbrinite poklopac u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

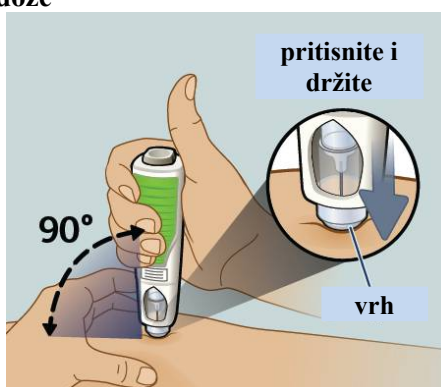
7) Stisnite kožu



- Nježno stisnite kožu oko očišćenog mjesta za primjenu injekcije i čvrsto držite. Ubrizgat ćete u ovaj izdignuti predio kože.
- Prije ubrizgavanja, pročitajte korake 8 A-C kako biste naučili ispravan način za primjenu doze.

8) Prije ubrizgavanja, pročitajte korake A-C kako biste naučili ispravan način za primjenu doze.

A. Pripremite se za primjenu doze



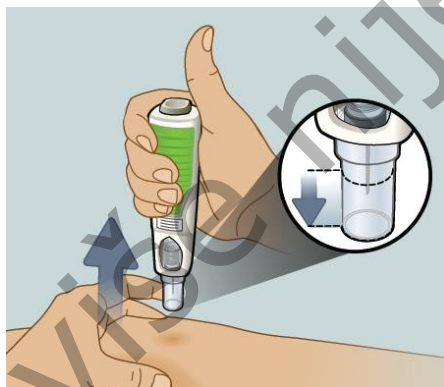
- Držite brizgalicu uspravno na mjestu za primjenu injekcije (pod kutem od 90 stupnjeva). Potrudite se da rukom ne prekrijete prozorčić.
- Čvrsto pritisnite o stisnuto mjesto za primjenu injekcije. Gumb za ubrizgavanje će se otkočiti i bit će spreman za uporabu.

B. Primijenite dozu

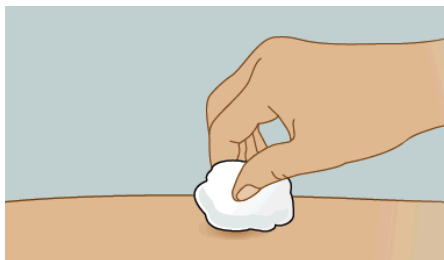


- Primijenite **cjelokupnu dozu**:
 - Pritisnite gumb za ubrizgavanje jednom (trebate čuti „klik“ koji ukazuje na početak ubrizgavanja) i držite brizgalicu čvrsto pritisnutu o kožu dok **polako brojite do 10**.
 - Ne pomičite brizgalicu tijekom ubrizgavanja.
- Prije uklanjanja brizgalice s kože, provjerite je li klip (viđen u prozorčiću) dosegao dno brizgalice jer to potvrđuje da je ubrizgana cijela doza.

C. Uklonite brizgalicu



- Podignite brizgalicu s kože uspravno prema gore. Poklopac vrha igle automatski će se spustiti radi pokrivanja igle.
- Ako je potrebno, pritisnite vatu ili gazu preko mjesta primjene injekcije radi zaustavljanja krvarenja.
- Ne trljajte mjesto primjene injekcije.



9) Zbrinite brizgalicu



- Ne pokušavajte ponovno primijeniti korištenu brizgalicu lijeka Cyltezo.
- Zbrinite cjelokupnu brizgalicu lijeka Cyltezo u spremnik za odlaganje oštih predmeta.
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ako nešto pođe krivo s primjenom injekcije, nemojte upotrijebiti drugu brizgalicu lijeka Cyltezo. Javite se svom liječniku ili ljekarniku.

Lijek koji više nije odobren