

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött fecskendőben.

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött injekciós tollban.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészeksejtjeiben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta vagy enyhén opálos oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Cyltezo metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- középsúlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek, beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Cyltezo metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható.

A Cyltezo csökkenti a röntgenfelvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét, és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

Az adalimumab metotrexáttal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott 2 éves kortól olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegséget

befolyásoló reumaellenes szerre (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDS). Az adalimumab egyedül is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő (a monoterápiában mutatott hatásossággal kapcsolatban lásd az 5.1 pontot). Az adalimumabot 2 évesnél fiatalabb betegek esetén nem vizsgálták.

Enthesitis asszociált arthritis

Az adalimumab az aktív, enthesitis asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták (lásd 5.1 pont).

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

A Cyltezo felnőttkori súlyos aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg nem reagál megfelelően a hagyományos kezelésre.

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

A Cyltezo-kezelés indikált az olyan, felnőttkori súlyos axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél, akiknél az SPA-nak megfelelő röntgeneltérés nem mutatható ki, de a gyulladás objektív jelei emelkedett CRP-vel és/vagy MRI vizsgálattal igazolhatók, és akik nem reagáltak megfelelően a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre vagy nem tolerálták azokat.

Arthritis psoriatica

A Cyltezo javasolt felnőttkori aktív és progrediáló arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel. Az adalimumab röntgenfelvételekkel igazoltan csökkenti a perifériás ízületi károsodások progressziós rátáját a betegség sokízületi szimmetrikus altípusában szenvedő betegek körében (lásd 5.1 pont), valamint javítja a fizikális funkciót.

Psoriasis

A Cyltezo olyan felnőtt betegek közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus, plakkos psoriasisának kezelésére javallott, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Cyltezo súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és fényterápiákra.

Hidradenitis suppurativa (HS)

A Cyltezo aktív középsúlyos, illetve súlyos hidradenitis suppurativa (acne inversa) kezelésére javallott olyan felnőtteknél és serdülőknél 12 éves kortól, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás HS kezelésre (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Crohn-betegség

A Cyltezo középsúlyos–súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a szereket, vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Cyltezo közép-súlyos–súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésekre, beleértve a primer étrendi kezelést és egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Colitis ulcerosa

A Cyltezo felnőttkori, közép-súlyos–súlyos, aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan betegeknek, akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Uveitis

A Cyltezo a nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegeknek, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid-kezelés nem alkalmazható.

Gyermekekori uveitis

A Cyltezo a krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évesnél idősebb gyermekeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Cyltezo-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a Cyltezo indikációs listájában szereplő betegségek diagnosztikájában és kezelésében. Javasolt, hogy a szemészek a Cyltezo-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Cyltezo-val kezelt betegek egy Betegkeszlési kártyát kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Cyltezo-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Cyltezo-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett terápiát.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

A Cyltezo javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Cyltezo-val való kezelés ideje alatt.

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem szteroid gyulladáscsökkentők, illetve analgetikumok adása is folytatható a Cyltezo-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel való együttes szedést illetően lásd a 4.4 és az 5.1 pontokat.

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Cyltezo-kezelés mellett, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg adalimumabra vagy kéthetente 80 mg-ra való emelésével.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül

elérhető. Olyan betegeknek, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, megfontolandó a terápia folytatása.

Az adagolás megszakítása

Szükség lehet az adagolás megszakítására, például műtét előtt, vagy ha egy súlyos fertőzés alakul ki.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy az adalimumab alkalmazásának 70 napra vagy hosszabb időre történt abbahagyását követő újrakezdése ugyanolyan mértékű klinikai választ és hasonló biztonságossági profilt eredményezett, mint az adagolás megszakítása előtt.

Spondylitis ankylopoetica spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis és arthritis psoriatica

A Cyltezo ajánlott adagja spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknek 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal subcutan injekcióban.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül elérhető. Olyan betegeknek, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, megfontolandó a terápia folytatása.

Psoriasis

A Cyltezo ajánlott adagja felnőtt betegek részére kezdő dózisként 80 mg subcutan alkalmazva, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten subcutan beadott 40 mg-os dózisok követnek.

A 16 hétnél hosszabb ideig tartó kezeléseket gondosan újra kell mérlegelni olyan betegek esetében, akik ezen időszak alatt nem reagáltak a terápiára.

A 16. hét után azoknál a betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a kéthetente adott 40 mg Cyltezo-kezelésre, előnyös lehet az adag növelése heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell a heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolásának előnyeit és kockázatait az olyan betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak az adag növelése után (lásd 5.1 pont). Ha a heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolással elérték a megfelelő választ, a dózis ezután kéthetente 40 mg-ra csökkenthető.

Hidradenitis suppurativa

A Cyltezo javasolt adagja hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg az 1. nap (4 darab 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon beadva), melyet 2 héttel később 80 mg követ a 15. napon (2 darab 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később (a 29. napon) heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg (két darab 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon) dózissal folytatva. Antibiotikum adása folytatható a Cyltezo kezelés alatt, ha szükséges. Javasolt, hogy a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használjanak a HS léziókon a Cyltezo kezelés ideje alatt.

A kezelésre 12 hét alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Amennyiben a kezelés megszakad, heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Cyltezo adása újrakezdhető (lásd 5.1 pont).

A hosszú távú kezelés előnyeit és kockázatát időszakosan mérlegelni kell (lásd 5.1 pont).

Crohn-betegség

A Cyltezo javasolt adagolása közép súlyos–súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (négy 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), a 2. héten 80 mg dózisban (két 40 mg injekcióban beadva egyetlen napon) annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Cyltezo alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta panaszok és tünetek, újratekintendő a Cyltezo adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újratekintésével, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a minden második héten alkalmazott 40 mg Cyltezo mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Cyltezo adagját heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés 4. hetéig nem jelentkezik terápiás hatás, előnyös lehet a fenntartó kezelést folytatása a 12. hétig. A kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Colitis ulcerosa

A Cyltezo javasolt adagolása közép súlyos–súlyos colitis ulcerosában szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekcióban egyetlen napon vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekcióban egyetlen napon). Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a minden második héten alkalmazott 40 mg Cyltezo mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Cyltezo adagját heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

A rendelkezésre álló adatok alapján a kezelésre adott klinikai választ általában 2 - 8 héten belül elérik. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak ennyi idő alatt a terápiára, a Cyltezo-kezelés folytatása nem javasolt.

Uveitis

A Cyltezo javasolt adagja uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél: a kezdő dózis 80 mg, melyet a kezdő adag beadásától számított egy hét múlva minden második héten beadott 40 mg követ. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az adalimumabkezelés monoterápiában történő megkezdésével kapcsolatban. A Cyltezo-val való kezelés megkezdhető kortikoszteroiddal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátor szerrel kombinációban.

Az együttadott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel a Cyltezo-kezelés elkezdése után lehet elkezdeni, a klinikai gyakorlatnak megfelelően.

Javasolt a hosszú távú kezelés előnyeinek és kockázatának évente történő értékelése (lásd 5.1 pont).

Különleges populációk

Időskorúak

Az adagolás megváltoztatása nem szükséges.

Vese- és/vagy májfunkció károsodás

Ezen betegpopulációkban nem állnak rendelkezésre adatok az adalimumabról, így dózisa javaslat nem tehető.

Gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő/előretöltött injekciós toll formájában kapható. Ezért a Cyltezo nem adható be olyan gyermekgyógyászati betegeknek, akik számára a teljes, 40 mg-os dózisonál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

Az adalimumab ajánlott adagja polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 éves kor feletti betegeknél a testtömegetől függ (1. táblázat). A Cyltezo-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: A Cyltezo dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg - < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

- Nem értelmezhető. A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben/előretöltött injekciós tollban kapható.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelési időn belül érik el. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

Az adalimumabnak 2 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Enthesitis asszociált arthritis:

A Cyltezo ajánlott adagja enthesitis asszociált arthritisben szenvedő, 6 éves kor feletti betegeknél a testtömegetől függ (2. táblázat). A Cyltezo-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

2. táblázat: A Cyltezo dózisa enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

- Nem értelmezhető. A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben/előretöltött injekciós tollban kapható.

Az adalimumabot nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb, enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknél.

Gyermekkori plakkos psoriasis

A Cyltezo ajánlott adagja gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő, 4-17 éves betegeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). A Cyltezo-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: A Cyltezo dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	-
≥ 30 kg	A kezdő adag 40 mg, amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve

- Nem értelmezhető. A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben/előretöltött injekciós tollban kapható.

A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt.

Ha újabb adag adalimumab-kezelés javasolt, az alábbi adagolási útmutatót és kezelési időtartamot kell követni.

Az adalimumab biztonságosságát plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

Az adalimumabnak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa (12 éves kortól, legalább 30 kg-os betegek)

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat adalimumabbal HS-ben szenvedő serdülőknél. Az adalimumab adagolását ezeknél a betegeknél farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

A Cyltezo ajánlott adagja a 0. héten 80 mg, amit első héttől kezdve 40 mg *subcutan* adott injekció követ minden 2. héten.

Azoknál a serdülőkorú betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kéthetente adagolt 40 mg Cyltezo kezelésre, megfontolandó a Cyltezo adagját heti 40 mg-ra, vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Szükség esetén folytatható az antibiotikum szedése a Cyltezo kezelés alatt. Cyltezo kezelés alatt javasolt, hogy a beteg naponta alkalmazzon helyi fertőtlenítő lemosót a HS léziókon.

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Amennyiben a kezelés megszakadt, a Cyltezo szükség szerint újra alkalmazható.

A folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát időszakosan értékelni kell (lásd felnőtt adatok, 5.1 pont).

Az adalimumabnak 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Cyltezo ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő, 6-17 éves betegeknél a testtömegtől függ (4. táblázat). A Cyltezo-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: A Cyltezo dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: <ul style="list-style-type: none">• 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten	40 mg minden második héten

- Nem értelmezhető. A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben/előretöltött injekciós tollban kapható.

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet az adag növelése:

- < 40 kg: Nem értelmezhető. A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben/előretöltött injekciós tollban kapható.
- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy 80 mg minden második héten.

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

A Cyltezo-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekekori uveitis

A Cyltezo ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). A Cyltezo-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermekekori uveitisben nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli adalimumab-kezeléssel.

5. táblázat: A Cyltezo dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

- Nem értelmezhető. A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendőben/előretöltött injekciós tollban kapható.

Az adalimumab-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknek vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknek egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az adalimumab telítő adagjának 6 évnél fiatalabb gyermekek esetén történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

Az adalimumabnak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát évente értékelni (lásd 5.1 pont).

Gyermekekori colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 4 - 17 éves gyermekek esetében nem igazolták. Az adalimumabnak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekekori arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis, beleértve a spondylitis ankylopoeticát

Az adalimumabnak gyermekpopulációban a spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Cyltezo subcutan injekció formájában kerül beadásra. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a dobozban elhelyezett tájékoztatóban található.

Nem áll rendelkezésre gyermekgyógyászati kiegészítés azoknak a betegeknek, akiknek 40 mg-nál kevesebbet kell adagolni.

A teljes 40 mg-os adag beadásához 40 mg-os előretöltött fecskendő/előretöltött injekciós toll áll a betegek rendelkezésére.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy oportunistá fertőzések (lásd 4.4 pont).

Középsúlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott gyógyszer nevét és

gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért a Cyltezo-val való kezelés előtt, alatt és után a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzéseket, beleértve a tuberculosis is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Cyltezo-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endemiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Cyltezo-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunistá fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Cyltezo-val való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki a Cyltezo-val való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön a Cyltezo adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunosuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Adalimumabbal kezelt betegeknél leírtak súlyos fertőzéseket, beleértve a sepsist is, melyeket bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba-, parazita- és vírusfertőzés, vagy egyéb opportunistá fertőzés, például listeriosis, legionellosis és pneumocystis fertőzés okozott.

A klinikai vizsgálatokban további súlyos fertőzéseket, köztük pneumóniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

Adalimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását. A bejelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) eseteket tartalmaztak.

A Cyltezo-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányában. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisal kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunosuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrő vizsgálatok (úgy, mint tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegkészenléti Kártyán. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberkulin bőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberculosis, a Cyltezo-kezelést nem szabad elkezdeni (lásd 4.3 pont). Az alábbiakban felsorolt összes esetben nagyon gondosan kell mérlegelni a kezelés kockázat/haszon arányát.

Látens tuberculosis gyanúja esetén egy, a tuberculosis kezelésében jártas orvossal kell konzultálni.

Ha látens tuberculosist diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelésnek a Cyltezo alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Cyltezo-kezelés indítása előtt az antituberkulotikus profilaktikus kezelést azoknál a betegeknél is fontolóra kell venni, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei adalimumabbal kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, az adalimumabkezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki.

A betegeket tájékoztatni, hogy ha a Cyltezo-kezelés alatt vagy után a tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunistá fertőzések

Az adalimumab-kezelést kapó betegeknél opportunistá fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknél nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késlekedését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan panaszok és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonális infiltrátumok illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a Cyltezo adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknél a diagnózis megállapítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

Hepatitis B reaktiválódása

Idült hepatitis B vírus hordozó betegeknél (azaz a felszíni antigén pozitív) a hepatitis B reaktiválódása fordult elő, amennyiben TNF-antagonista (köztük adalimumab)-kezelésben részesültek. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A Cyltezo-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV fertőzés irányában vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy, a hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

A Cyltezo-terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV fertőzésre utaló panaszok és tünetek. A HBV hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Cyltezo adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinizációs betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinizációs betegség (közte a Guillan–Barré-szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával társultak. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor Cyltezo-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinizációs betegségben szenvedő betegeknél: ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Cyltezo adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinizációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Cyltezo-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során az adalimumab alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő az adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során. Adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Cyltezo adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Száraz természetes gumi/latex iránti érzékenység

A fecskendő kupakjának belső része (a tűvédő) természetes gumit (latexet) tartalmaz. Ez a latexre érzékeny betegeknél súlyos allergiás reakciót válthat ki.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, adalimumabbal kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, alacsonyabb immunglobulin szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor-T-, B- és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a TNF-antagonistát kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. Posztmarketing alkalmazás körülményei között TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémia eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladós betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése \leq 18 éves életkor) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) malignitásokról számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt. Az esetek mintegy fele lymphoma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük ritka malignitások is, amelyek rendszerint immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-blokkolókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T-sejtes lymphoma eseteket észleltek. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenikus T-sejtes lymphoma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladós bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezelték. Az azatioprin vagy a

6-merkaptopurin Cyltezo-val történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki a Cyltezo-val kezelt betegekénél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél az adalimumab-kezelést malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek Cyltezo-kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegekénél, akik PUVA-kezelést kaptak, a Cyltezo-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegekénél, beleértve az adalimumabot (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait középsúlyos–súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegekén több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontrollcsoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennél fogva, COPD-ben szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegekén körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (pl. hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy primer cholangitis sclerotisansban szenvedő betegekénél) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumab kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Cyltezo-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Cyltezo-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitest-választ figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhet-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogyha lehetséges, a gyermekkorú betegekénél az adalimumab-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

A Cyltezo-val kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG vakcinával) való oltása, akik *in utero* adalimumab hatásának voltak kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak adalimumabbal kezelt betegeknél. A Cyltezo-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. A Cyltezo kontraindikált a középsúlyos–súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). A Cyltezo-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Cyltezo-val való kezelés során auto-antitestek képződése előfordulhat. A Cyltezo hosszútávú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Cyltezo alkalmazása után lupusszerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Cyltezo adását (lásd 4.8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták egyúttadása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombináció adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potencionális gyógyszerkölcsonhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során adalimumabbal kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Cyltezo-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorizálni kell és megfelelő módon kell ellátni. Az adalimumabbal kezelt arthroplasztikán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség kezelésének hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján az adalimumab nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

Idősek

Az adalimumabbal kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyikükönél ez végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Ismert hatású segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per 0,8 ml-es adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében is. Ha az adalimumabot kombinációban adták metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. Az adalimumab metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

A Cyltezo és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

A Cyltezo és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Cyltezo-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő legalább öt hónapban.

Terhesség

Nagy számú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 esetet, mikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a major születési rendellenesség születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyek kimenetele legalább egy, major fejlődési rendellenességgel élve született csecsemő volt, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95% CI: 0,38–4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél, nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95% CI: 0,31–4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95% CI: 0,45–2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetében a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmokban végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa gátlást okozó hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött

normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába. Emiatt ezeknél a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának a kockázata. Az intrauterin Cyltezo-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó Cyltezo injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG oltás) adása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-ában van jelen. Szájon át adva, az immunglobulin G fehérjék intestinalis proteolízist szenvednek, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatóak a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen a Cyltezo alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cyltezo kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Cyltezo alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az adalimumabot 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollos és nyílt vizsgálatokban, 60 hónapig vagy még tovább. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollos vizsgálatok, amelyek során 6089 beteg részesült adalimumabkezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollos periódusban és a spontán jelentés során.

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollos részében mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést, az adalimumabbal kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontrollkezelt betegeknél 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (mint pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak az adalimumab alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így az adalimumab is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekező képességét.

Az adalimumab alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a szepszist, az oppurtunista fertőzést és a TBC-t), HBV reaktiválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát).

Súlyos haematologiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisatiós betegségek néhány esete, lupus erythematodes, lupusszal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekbetegeknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknél észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások vannak szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha valahol máshol a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található.

6. táblázat Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumóniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumóniát is)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotisáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pylonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist is), opportunist fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹⁾

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanómát (beleértve a basalsejtes carcinómát és a planocellularis carcinómát is), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot is), melanoma**
	Ritka	Leukaemia ¹⁾
	Nem ismert	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma ¹⁾ , Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹⁾
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist is), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	Idiópathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹⁾
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, emelkedett káliumszint a dehydration
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypasthesiát is),

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	migraine, ideggyök kompresszió
	Ritka	Cerebrovascularis történések ¹⁾ , tremor, neuropathia
		Sclerosis multiplex, demyelinisációs betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain-Barré-szindróma) ¹⁾
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, a szem környéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, kipirulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, arteriás occlusio, thrombophlebitis,
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Tüdőembólia ¹⁾ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹⁾
	Ritka	Pulmonalis fibrosis ¹⁾
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia, arc-oedema
	Ritka	Intestinalis perforatio ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis, hepatitis B reaktiválódás ¹⁾ , autoimmun hepatitis ¹⁾
	Nem ismert	Májelégtelenség ¹⁾
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés (beleértve az exfoliatív bőrkiütést is)
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist) ¹⁾ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az eczemát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai verejtékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens–Johnson-szindróma ¹⁾ , angiooedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ , lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupusszerű szindróma ¹⁾
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkült vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakciót (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlását is), az autoantitest vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Halláskárosodás

* valahol máshol, a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található.

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán beszámolókat is beleértve.

Hidradenitis suppurativa

A biztonságossági profil az adalimumabbal kezelt, HS-ben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Uveitis

A biztonságossági profil a minden második héten adalimumabbal kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Beadást követő helyi reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo vagy aktív kontroll csoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban a fertőzések arányszáma az adalimumabbal kezelt csoportban beteg-évenként 1,51 volt, míg beteg-évenként 1,46 volt a placebo és az aktív kontrollkészítménnyel kezelt betegek csoportjában. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti és sinusitis volt. Az adalimumabkezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt beteg-évenként az adalimumabot kaptak csoportjában, míg 0,03 volt beteg-évenként a placeboval és az aktív kontrollkezelte betegek csoportjában.

Az adalimumabbal felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollos és a nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberculosisról (miliaris és extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosos megbetegedések többsége a kezelés első 8 hónapjában következett be és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

Az adalimumabbal juvenilis idiopathiás arthritiben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritiben és enthesitis asszociált arthritiben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnnyi expozíciónak kitett 249 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül egy Crohn-betegségben szenvedő betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnnyi expozíciónak kitett 192 betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél egy adalimumabbal végzett vizsgálatban 80 betegévnnyi expozíciónak kitett 77 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitisben szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnnyi expozíciónak kitett, 60 gyermekgyógyászati betegnél nem figyeltek meg malignitást.

Az adalimumab hatásait közepesen vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritiben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritiben, arthriti psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) az 5291 adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) míg az 3444 fős kontrollcsoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt. (A kezelés medián időtartama az adalimumabcs csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 8,8 (6,0; 13,0), míg a kontroll csoportban 3,2 (1,3; 7,6) volt. E bőrrákok közül a laphám carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabcs csoportban 2,7 (1,4; 5,4), a kontrollcsoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt. A lymphomák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek körében 0,7 (0,2; 2,7), a kontrollok esetében 0,6 (0,1; 4,5) volt.

E vizsgálatok kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztés vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a

lymphomáké kb. 1,3 volt.

Az adalimumab forgalomba hozatala után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 2,7/1000 betegkezelési év – a lymphomákat és a nem melanomás bőrrákot figyelmen kívül hagyva. Az utóbbiak 1000 betegkezelési évre számított gyakorisága (sorrendben) 0,2, illetve 0,3 (lásd a 4.4 pontban).

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T-sejtes lymphomát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavó mintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I.-V. rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezelték 11,9%-ánál, míg a placebo és aktív kontrollkezelést kapó betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitívitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 adalimumabbal kezelt beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő lupusszerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4 - 104 hetes ellenőrzött periódusban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelték 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 4 - 17 éves és enthesitis asszociált arthritisben szenvedő 6 - 17 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-nál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál az ALT-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett. A legtöbb ALT-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 2- < 4 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy az ALT-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4 - 52 hetes III. fázisú vizsgálatokban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál, a kontrollkezelés mellett is a kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatban két, testsúlyra korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 52 kezelési hétig, testsúlyra korrigált indukciós kezelést követően. A vizsgálatok során a betegek 2,6%-ánál (5/192), akik közül 4 egyidejűleg immunszuppresszánt is kapott, az ALT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12 - 24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontrollkezelés mellett is a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő pediátriai betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő az ALT-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése.

Hidradenitis suppuratívában szenvedő betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontrollos vizsgálatokban, a

12 - 16 hetes kontroll periódusban az ALT normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, 80 hétig tartó kontroll vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontrollcsoportnál 105 nap medián expozíciós idő esetén, az ALT-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

A klinikai vizsgálatokban a magasabb ALT-vel rendelkező betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint pl. a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitist az adalimumabbal kezelt betegeknél.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott adalimumabkezelés esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észlelték dóziskorlátozó toxicitás jeleket. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/kg-os dózis többszöröse volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α)-gátlók
ATC kód: L04AB04

A Cyltezo hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását azáltal, hogy megakadályozza a TNF interakcióját a p55 és p75 sejt felszíni TNF receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC₅₀ értékei 0,1 - 0,2 nM)

Farmakodinámiai hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akut fázis fehérjék (C reaktív protein-CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható az adalimumab alkalmazása után. Az adalimumabbal kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai paramétereiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és hidradenitis suppurativában is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg az adalimumab-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF α csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

Az adalimumabot több mint 3000 beteg vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és jól kontrollált vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind középsúlyos–súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és 18 évesnél idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel és korábban a metotrexát heti 12,5 - 25 mg-os (10 mg metotrexát intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10 - 25 mg volt. A vizsgálat során 20, 40 illetve 80 mg adalimumabot vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind középsúlyos–súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 évesek vagy annál idősebbek voltak és esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20 illetve 40 mg adalimumabot kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III. vizsgálatban 619 közepesen súlyos és súlyosan aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5 - 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg adalimumabot kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg adalimumabot kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg adalimumabot/metotrexátot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebbe a vizsgálatba 636 középsúlyos–súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szert, vagy a korábban alkalmazott antirheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezeléseket metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban felnőtt, 799 középsúlyos–súlyos, aktív korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget

vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát kombinációban adott 40 mg adalimumab, 40 mg adalimumab monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve reumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztésű vizsgálatba, amelyben 40 mg adalimumabot alkalmaztak minden 2. héten legfeljebb 10 évig.

Az RA I, II, és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg az RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24 illetve 26 hét leteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló adalimumab-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az RA I, II, és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 7. táblázatban.

7. táblázat ACR válasz placebokontrollos vizsgálatokban (Betegek százaléka)

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

^a RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52. héten

^b 40 mg adalimumab minden második héten alkalmazva

^c MTX = metotrexát

** p < 0,01, adalimumab versus placebo

NA: nincs adat

Az RA I-IV vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) értéke) mindegyike egyedileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebo csoporthoz képest. A III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. A minden második héten adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumabkezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumabkezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 beteg (79,0%) adott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, az adalimumabbal és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb

ACR 20-as választ értek el mint a placebóval és a terápiával kezelték ($p < 0,001$).

Az RA I-IV vizsgálatban, az adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20-as és 50-es választ értek el a placebo csoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát kezelésben korábban nem részesült korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát, vagy az adalimumab monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 8. táblázat).

8. táblázat ACR válasz az RA V vizsgálatban (a betegek százaléka)

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

^a a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U teszt szerint

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U teszt szerint

^c a p-érték az adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann–Whitney U teszt szerint

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az 542 betegből, akiket 2 hetente 40 mg adalimumabra randomizáltak, 170 betegnél folytatták a 40 mg adalimumab kezelést minden 2. héten, 10 éven keresztül. Közülük 154 beteg (90,6%) adott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) adott ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) adott ACR 70 választ.

Az 52. héten az adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 (CRP) < 2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20,6% és adalimumab monoterápiában részesült 23,4% beteggel. Az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és adalimumab monoterápia ($p < 0,001$) az alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében, amennyiben korai mérsékelt súlyos rheumatoid arthritisek voltak. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$).

Az eredetileg adalimumab monoterápiára vagy adalimumab/methotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül, akik beléptek a nyílt kiterjesztés vizsgálatba, 171 beteg fejezte be a 10 éves adalimumab-kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben az adalimumabbal kezelt betegek rheumatoid arthritise átlagosan 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiailag értékelték és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Adalimumabbal/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 9. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 81-et értékelték radiológiailag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 79-et értékelték radiológiailag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy ennél alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest.

9. táblázat Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/ MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték
Teljes Sharp pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotrexát

^b 95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és az adalimumab score változása közötti különbségre

^c rank analízis alapján

^d Ízületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is megerősítették és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 10. táblázat).

10. táblázat Átlagos radiológiai változások az 52. héten az RA V vizsgálatban

	MTX n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab n = 274 (9%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab/M TX n = 268 (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp pont	5,7 (4,2 - 7,3)	3,0 (1,7 - 4,3)	1,3 (0,5 - 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pont	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 pont	2,0 (1,2 - 2,8)	1,3 (0,5 - 2,1)	0,5 (0 - 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

^b a p-érték az adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

^c a p-érték az adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított total Sharp pont változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az

adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (rendre 63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát monoterápia eredményével (rendre 37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és adalimumab monoterápiával (rendre 50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp pont átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát monoterápiára, adalimumab monoterápiára és adalimumab/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknél sorrendben 10,8; 9,2 és 3,9 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknél az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt.

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészség felmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és jól kontrollált vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fenntartható volt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát és adalimumab monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztésű vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát két vizsgálatban (pJIA I és II) értékelték aktív polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekeknél, akiknél a JIA kezdeti formája eltért (leggyakrabban rheumatoid faktor pozitív vagy negatív polyarthritis és extendált oligoarthritis fordult elő).

pJIA-I

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték 171 (4 - 17 éves) polyarticularis JIA-ban szenvedő gyermekek. A nyílt elrendezésű bevezető fázisban (open-label lead in phase, OL LI) a betegeket két csoportba sorolták: MTX-tal (metotrexát)-kezelést kapó, illetve MTX-tal nem kezelt csoportba különítették el. A nem-MTX csoportba azok a betegek tartoztak, akik korábban még nem részesültek MTX-kezelésben (naive), vagy a vizsgálati gyógyszer alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat és/vagy prednizolont ($\leq 0,2$ mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap) kaptak. Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m², legfeljebb 40 mg adalimumabot kapott

kéthetente 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, közepes, illetve legnagyobb dózist a 11. táblázat mutatja.

11. táblázat A betegek megoszlása az életkor szerint és az OL LI szakaszban kapott adalimumab dózis

Korcsoport	A betegek száma a kiindulási időpontban n (%)	A legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózis
4 - 7 év	31 (18,1)	10, 20 ill 25 mg
8 - 12 év	71 (41,5)	20, 25 ill 40 mg
13 - 17 év	69 (40,4)	25, 40 ill 40 mg

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten 24 mg/m², de legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak további 32 héten át, vagy a betegség fellángolásáig. A betegség fellángolásának kritériumait a következőképpen határozták meg: a 6 Pediátriai ACR alapkritérium közül 3 vagy több esetében legalább 30%-os romlás a kiindulási állapothoz képest, legalább 2 vagy több aktív ízület megléte, és a 6 kritérium közül legfeljebb 1-ben észlelhető 30%-nál nagyobb mértékű javulás. A 32. hét után vagy a betegség fellángolása esetén a betegek alkalmasak voltak arra, hogy beválasszák őket a nyílt kiterjesztéses fázisba.

12. táblázat Pediátriai ACR 30 válasz a JIA vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		Nem MTX-tal kezelt	
Szakasz				
OL-LI, 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági végpontok				
Kettős vak, 32 hét	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32 hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt medián időtartam	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

^a A 48. heti Pediátriai ACR 30/50/70 válaszok szignifikánsan magasabbak, mint a placebóval kezelt betegeknél kapott értékek

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Azok közül, akiknél terápiás válasz alakult ki a 16. héten (n = 144), a Pediátriai ACR 30/50/70/90 válaszok a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 6 éven át fennmaradtak azoknál, akik adalimumabot kaptak a vizsgálat teljes ideje alatt. Összesen 19 beteget kezeltek 6 évig vagy ennél hosszabb ideig, közülük 11-en tartoztak a 4 - 12 évesek, míg 8-an a 13 - 17 évesek kiindulási korcsoportjába.

Az adalimumab és MTX-kombinációjával kezelteknél az összesített terápiás válaszok általában jobbak voltak és kevesebb betegnél alakultak ki antitestek, mint azoknál, akik az adalimumabot önmagában kapták. Ezeket az eredményeket figyelembe véve a Cyltezo alkalmazása MTX-kombinációban, illetve monoterápiaként olyan betegeknél ajánlott, akiknél az MTX alkalmazása nem megfelelő (lásd 4.2 pont).

pJIA II

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyet 32 olyan gyermek bevonásával végeztek (életkoruk 2 - < 4 év vagy 4 év és afeletti,

testtömegük < 15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos aktív JIA-ban szenvedtek. A betegek 24 mg/ testfelszín m², kéthetente legfeljebb 20 mg egyszeri adag adalimumabot kaptak sc. injekció formájában legalább 24 hétig. A vizsgálat alatt a legtöbb betegnél alkalmaztak kísérő MTX-et, néhány betegnél pedig kortikoszteroidok vagy nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) alkalmazásáról számoltak be.

A Pediátriai ACR 30 válasz a 12. héten 93,5% volt, a 24. héten pedig 90,0% volt a megfigyelt adatok elemzése alapján. A Pediátriai ACR 50/70/90 választ elérő betegek aránya a 12. héten 90,3%/61,3%/38,7%, a 24. héten 83,3%/73,3%/36,7% volt. Azok közül, akiknél terápiás válasz (Pediátriai ACR 30) alakult ki a 24. héten (n = 27 a 30 betegből), a Pediátriai ACR 30 válasz a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 60 hétig fennmaradt azoknál, akik adalimumabot kaptak ebben az időszakban. Összesen 20 beteget kezeltek 60 hétig vagy ennél hosszabb ideig.

Enthesitis asszociált arthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyet 46 olyan beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6 - 17 év), akik közepesen súlyos enthesitis asszociált arthritisben szenvedtek. A betegek vagy 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak 12 hétig. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg subcutan adalimumabot kaptak további 192 hétig. Az elsődleges végpont a kiindulási értékek és a 12. heti értékek közötti százalékos változás volt az aktív arthritises ízületek számában (ahol a duzzanatot nem az ízületi deformitás okozza vagy olyan ízület, amelynek mozgása korlátozott és fájdalmas és/vagy duzzadt). Az elsődleges végpont teljesült, az adalimumab csoportban az átlagos százalékos csökkenés -62,6% (medián százalékos változás -88,9%) volt, a placebocsoportban pedig -11,6% (medián százalékos változás -50,0%) volt. Az aktív arthritises ízületek számának javulása megmaradt a nyílt szakaszban a 156. hétig az adalimumab-csoport azon 31 betege közül 26-nál (84%), akik a vizsgálatban maradtak. Bár statisztikailag nem szignifikáns, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok tekintetében is, pl. az enthesitis által érintett részek számában, az érzékeny ízületek számában, a duzzadt ízületek számában, a pediátriai ACR 50 válaszbán és a pediátriai ACR 70 válaszbán.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

A 40 mg adalimumab hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással 393 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő olyan beteg vizsgálták két, randomizált, 24 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3 volt mindegyik csoportban), akik nem adtak megfelelő választ a szokásos kezelésre. 79 beteg (20,1%) kapott egyidejűleg betegséget befolyásoló reumaellenes szert, 37 beteg (9,4%) kapott egyidejűleg glükokortikoiddal kezelést. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetente subcutan 40 mg adalimumabot kaptak, további 28 héten keresztül. Azok a betegek, akik nem érték el az ASAS 20 választ (n = 215, 54,7%) a 12. vagy a 16. vagy a 20. héten, korai mentesítő terápiaként kéthetente 40 mg adalimumab subcutan kezelést kaptak nyílt formában, és következményesen nem reagálóként dolgozták fel a kettős vak fázis statisztikai elemzése során.

Egy 315 betegen végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (AS I) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek körében, a placebóval kezeltékhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (13. táblázat).

13. táblázat Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos AS vizsgálatban – I. vizsgálat, Jelek és tünetek csökkenése

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

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,001$, $< 0,01$) adalimumab- és a placebocsoportok közötti valamennyi összehasonlítás tekintetében a 2., 12. és 24. héten

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

Adalimumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten, mind a SF36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis Ankylopoetica Életminőség Kérdőív) alapján, ami 24 héten keresztül fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AS II).

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben (nr-axSpA) szenvedő betegeknél értékelték két randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. Az nr-axSpA I klinikai vizsgálatban aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeket értékelték. Az nr-axSpA II vizsgálatban a kezelés megszakításának hatását vizsgálták olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeknél, akik remisszióba kerültek a nyílt elrendezésű adalimumab kezelés során.

Nr-axSpA I klinikai vizsgálat

Az nr-axSpA I klinikai vizsgálatban a kéthetente egyszer 40 mg dózisban adagolt adalimumab-kezelés hatását 185 aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegen vizsgálták egy randomizált, 12 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) alapján értékelve] 6,4 volt az adalimumabbal kezelt és 6,5 a placebót kapó betegeknél), akik nem adtak megfelelő választ legalább 1 NSAID-re vagy nem tolerálták azt, illetve a NSAID adása számukra ellenjavallt volt.

A vizsgálat megkezdésekor 33 beteg (18%) kapott egyidejűleg betegségmódosító reumaellenes szert és 146 beteg (79%) kapott NSAID kezelést. A kettős vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázis követte, amely során további 144 héten keresztül a betegek kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak subcutan. A 12. heti eredmények alapján az aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegek panaszai és tünetei statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek esetében,

összehasonlítva a placebót kapó betegekkel (14. táblázat).

14. táblázat Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos nr-axSpA I vizsgálatban

Kettős vak fázis, 12. heti válasz	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Részleges Remisszió	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS Inaktív Betegség	4%	24%
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sacroiliacalis ízületek	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Gerinc	-0,2	-1,8**

^a ASAS = Assessments of Spondyloarthritis International Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

^c ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)

^d Átlagos változás a kezdeti értékektől

^e n = 91 placebo és n = 87 adalimumab

^f Nagy szenzitivitású C-reaktív protein (mg/l)

^g n = 73 placebo és n = 70 adalimumab

^h Spondylitis Ankylopoetica Kanadai Kutató Konzorcium

ⁱ n = 84 placebo és adalimumab

^j n = 82 placebo és n = 85 adalimumab

***, **, * Statisztikailag szignifikáns különbség, rendre $p < 0,001$, $< 0,01$ és $< 0,05$ érték esetén, az adalimumab és a placebo valamennyi összehasonlítását illetően

A nyílt kiterjesztésű vizsgálatban az adalimumab-terápia mellett a tünetek és panaszok javulása a 156. hétig megmaradt.

A gyulladás gátlása

Az adalimumabbal kezelt betegeknél a sacroiliacalis ízületek és a gerinc gyulladásának nagy érzékenységgel mért és MRI-vel kimutatott jelentős javulása sorrendben 156 héten át és 104 héten át megmaradt.

Életminőség és fizikai aktivitás

Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőséget és fizikális funkciót a HAQ-S és az SF-36 kérdőívekkel vizsgálták. Az adalimumab a placebóval összehasonlítva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást mutatott a HAQ-S összesített értékét illetően és az SF-36 Fizikális Komponens Érték [Physical Component Score (PCS)] tekintetében, a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig. Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőség és fizikai funkció javulást a 156 héten át tartó nyílt kiterjesztésű vizsgálat során nézték.

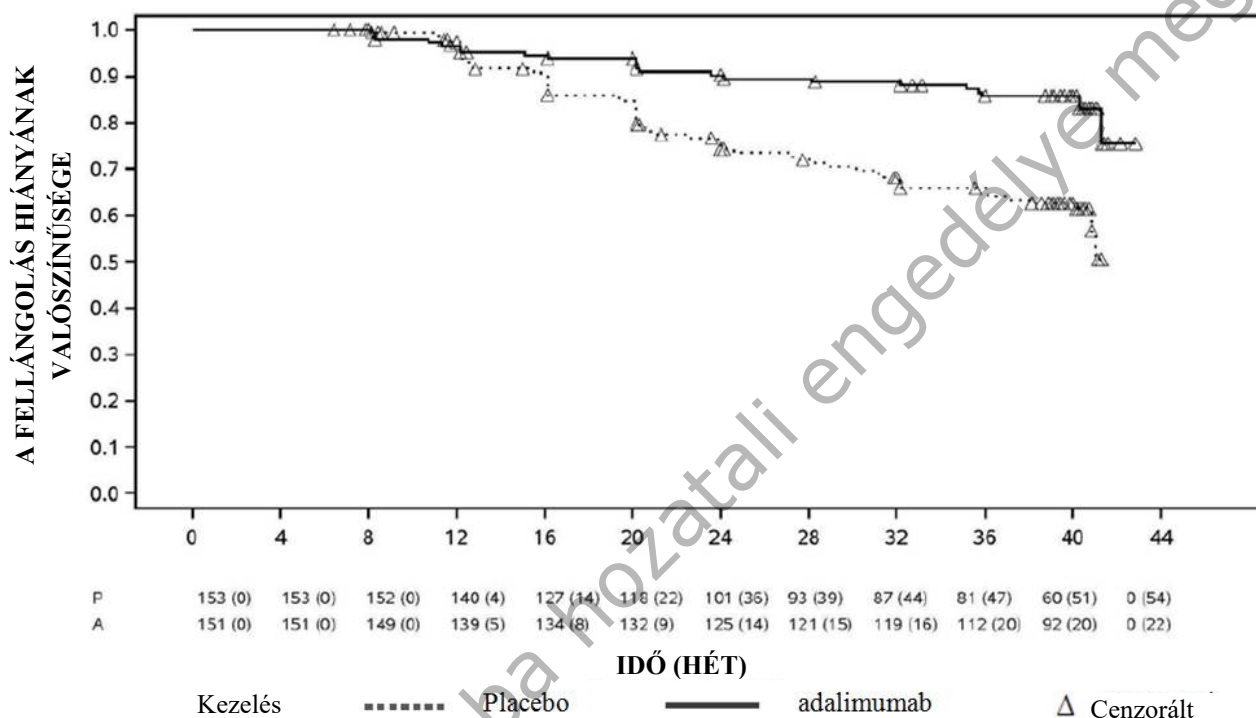
Nr-axSpA II klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA II klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszába (melynek során kéthetente egyszer 40 mg adalimumabot adagoltak 28 héten keresztül), 673, olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő beteget vontak be (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 7,0 volt], akik nem megfelelően reagáltak legalább két NSAID-re, vagy nem tolerálták az NSAID-kezelést, illetve az ellenjavallt volt számukra. Ezeknél a betegeknél MRI vizsgálat vagy az emelkedett hs-CRP-szint igazolt gyulladást a sacroiliacalis ízületekben vagy a gerincben. Azokat a betegeket, akik tartós remissziót értek el a nyílt elrendezésű szakasz során legalább 12 héten keresztül (N = 305) (ASDAS < 1,3 a 16., 20., 24. és 28. héten), randomizálták folytatódólag kéthetente adagolt 40 mg adalimumab-kezelésre (N = 152) vagy placebóra (N = 153) egy további, 40 hetes, kettős vak, placebo-kontrollos szakaszban (a vizsgálat teljes időtartama 68 hét volt).

Azok a betegek, akiknek betegsége a kettős vak szakaszban fellángolt, minden második héten adott 40 mg adalimumab kiegészítő kezelést kaphattak legalább 12 hétig.

A vizsgálat elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknek a vizsgálat 68. hetéig nem lángolt fel a betegségük. A fellángolás definíciója az ASDAS $\geq 2,1$ két egymást követő viziten, négy hét különbséggel. Az adalimumabbal kezelt betegeknél nagyobb arányának nem fordult elő a betegség fellángolása a kettős vak szakasz során, összehasonlítva a placebót kapókkal (70,4% vs. 47,1%, $p < 0,001$) (1. ábra).

1. ábra: A betegség fellángolásáig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék az Nr-axSpA II vizsgálatban



Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma (fellángolások)); A = adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma (fellángolások)).

A 68 beteg közül, akiknek a kezelést megszakító csoportban fellángolt a betegsége, 65-en fejezték be a 12 hetes kiegészítő adalimumab-kezelést, közülük 37-en (56,9%) újra remisszióba kerültek (ASDAS $< 1,3$) 12 héttel a nyílt elrendezésű kezelés újrakezdését követően.

A 68. hétre a folyamatos adalimumab-kezelésben részesült betegeknél az aktív nr-axSpA okozta panaszokban és tünetekben statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás jelentkezett, mint a vizsgálat kettős vak szakaszában a kezelést megszakító csoportba sorolt betegeknél (15. táblázat).

15. táblázat Hatásossági válaszarányok a placebo-kontrollos Nr-axSpA II vizsgálatban

Kettős vak Válasz a 68. héten	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a Részleges Remisszió	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c Inaktív Betegség	33,3%	57,2%***
A betegség részleges fellángolása ^d	64,1%	40,8%***

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

^b A kiindulás definíció szerint a nyílt elrendezésű szakasz kezdete, amikor a betegeknek aktív betegsége van.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)

^d A betegség részleges fellángolása definíció szerint az ASDAS értéke legalább 1,3; de kisebb, mint 2,1; két egymást követő vizit során.

***, ** Statistikailag szignifikáns különbség, rendre $p < 0,001$ és $< 0,01$ érték esetén, az adalimumab és a placebo valamennyi összehasonlítását illetően.

Arthritis psoriatica

A 40 mg adalimumab hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással közepsúlyos - súlyos aktív arthrit psoriaticában szenvedő betegeken vizsgálták 2 placebo-kontrollos vizsgálatban, a PsA I és PsA II vizsgálatban. A PsA I vizsgálat 24 hét időtartammal folyt, 313 felnőtt, nem szteroid gyulladáscsökkentőre nem reagáló beteg vett részt benne, akiknek kb. 50%-a metotrexatot kapott. A 12 hétig tartó PsA II vizsgálatban 100 olyan beteget kezeltek, akik nem megfelelő választ adtak a DMARD kezelésre. A két vizsgálat befejezését követően 383 beteget válogattak be egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, amelyben kéthetente 40 mg adalimumabot adagoltak.

A betegek kis száma miatt nincs meggyőző bizonyíték az adalimumab hatásosságára spondylitis ankylopoetica-szerű arthrit psoriaticában.

16. táblázat ACR válasz placebo-kontrollos arthrit psoriaticában (betegek százaléka)

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

*** $p < 0,001$ minden összehasonlításra adalimumab és placebo között

* $p < 0,05$ minden összehasonlításra adalimumab és placebo között

N/A nem értelmezhető

A PsA I vizsgálatban az ACR válaszok hasonlóak voltak az alkalmazott metotrexát kombinációtól függetlenül (vele vagy nélküle). Az ACR válaszok a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban 136 hétig is fennmaradtak.

Az arthrit psoriaticában folytatott vizsgálatokban radiológiai változásokat értékelték. A kézfejről, a csuklóról és a lábfejről röntgenfelvételeket készítettek a vizsgálat kezdetekor, majd a kettős vak

szakasz 24. hetében, amikor a betegek vagyadalimumabot, vagy placebót kaptak, és a 48. héten, amikor minden beteg nyílt elrendezésben adalimumabot kapott. A kiértékeléshez distalis interphalangealis ízületeket magában foglaló módosított teljes Sharp pontértéket (modified Total Sharp Score – mTSS) használtak, amely nem azonos a rheumatoid arthritisben használt teljes Sharp pontértékkel (TSS).

Az adalimumab a placebohoz képest csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziós rátáját, amint azt a módosított teljes Sharp pontszám placebo csoportban a 24. héten mért $0,8 \pm 2,5$ (átlag \pm szórás) értéke mutatja, az adalimumab-csoport 48. héten mért $0,0 \pm 1,9$ értékével ($p < 0,001$) szemben.

Az adalimumab-kezelésben részesült, a kiindulási időszaktól a 48. hétig radiológiai progressziót nem mutató betegek ($n = 102$) 84%-a a 144. hétig továbbra sem mutatott radiológiai progressziót. Az adalimumabbal kezelt betegek fizikális funkciója a placebohoz képest az egészségfelmérő kérdőív (HAQ) és a Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey – SF 36) skála alapján a 24. héten statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. A jobb fizikális funkció a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálat során is fennmaradt egészen a 136. hétig.

Psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , ill. ≥ 10 Psoriasis Area and Severity Index [PASI]), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepes–súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre vártak.

A Psoriasis I. (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú adalimumabot kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. Tizenhathetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI pontszámjavulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33 héten \geq PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újra randomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA (Physician’s Global Assessment) pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a metotrexáttal és a placeboval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát dózist kaptak, és azt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dóziséig emelték, vagy egy 80 mg-os adalimumab kezdő dózisban részesültek, amit 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs az adalimumab- és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és \geq PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI-pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA (Physician’s Global Assessment) pontszám az „enyhétől” ($< 1\%$) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes Fázis 2 és Fázis 3 psoriasis vizsgálatban résztvevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba való beválogatásra, amelyben az adalimumabot legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási

időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 17. és 18. táblázat).

17. táblázat Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat – Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a A PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra

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

18. táblázat Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat – Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten 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: tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo

^b p < 0,001 adalimumab vs. metotrexát

^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo

^d p < 0,05 adalimumab vs. metotrexát

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő kontroll elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest < PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 PASI 75 reszponder részesült folyamatos adalimumab-kezelésben 52 héten át a Psoriasis Study I vizsgálatban, és folytatta az adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatékonyság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapszusig („közepesen súlyos” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelő kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tiszta” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapszusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknél, akiknek volt relapszusuk és 88,8% [95/107] olyanoknál, akiknek nem volt relapszusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonsági profilt figyeltek meg a kezelés

újrakezdése során, mint abbahagyása előtt.

A placebohoz (I és II vizsgálat) és a metotrexáthoz (II vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén jelentős volt a placebohoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI válasz miatt, 26,4% (92/349 beteg) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze placeboval 72 betegnél, akik középsúlyos–súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebo vagy 80 mg adalimumab kezdődózt kaptak, amelyet 40 mg adalimumab követett minden második héten (egy héttel a kezdődózt után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tisztá” vagy „majdnem tiszta” PGA pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebo kapó betegekhez képest (4,3%) [P = 0.014].

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placeboval hasonlították össze 217 felnőtt, középsúlyos–súlyos köröm psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebo kezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés követett további 26 héten át. A köröm psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 19. táblázat). Az adalimumab köröm psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérzettség mellett (BSA ≥ 10% (a betegek 60%-a) és BSA < 10% és ≥ 5% (a betegek 40%-a)) igazolták.

19. táblázat Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredmények a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét Placebo kontroll		26. hét Placebo kontroll		52. hét Nyílt elrendezés
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg kéthetente N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg kéthetente N = 109	Adalimumab 40 mg kéthetente N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tiszta/minimális és ≥ 2-fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

Az adalimumabbal kezelt betegeknek a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebohoz képest.

Gyermekekori plakkos psoriasis

Az adalimumab hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatval értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermek bevonásával végeztek, az orvos által végzett globális értékelés (Physician’s Global Assessment, PGA) definíció szerint ≥ 4 vagy > 20% testfelület érintettség vagy > 10% testfelület érintettség nagyon vastag elváltozásokkal vagy psoriasisos terület és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 vagy ≥ 10 klinikailag jelentős arc, genitális vagy kézfej/lábfej érintettséggel), akiknél a helyi

kezelés és fényterápia vagy fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/kg (legfeljebb 40 mg), 40 mg/kg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak két hetente vagy 0,1 - 0,4 mg/kg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több 0,8 mg/kg adalimumabra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a két hetente 0,4 mg/kg adalimumabbal vagy metotrexáttal kezelt betegek.

20. táblázat Gyermekkori plakkos psoriasis – Hatásossági eredmények a 16. héten

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg 2 hetente N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tiszta/minimálisc	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotrexát

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéket, felfüggesztették a kezelést legfeljebb 36 hétre, és az állapotuk romlását monitorozták (pl. a PGA érték rosszabbodását legalább 2 értékkel). Majd további 16 héten át a betegeket két hetente 0,8 mg/kg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszerőtekek hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak vizsgálathoz: 78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz (19 betegből 15) és 52,6%-nál alakult ki PGA tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában, a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéket legfeljebb 52 hétig tudták fenntartani új biztonsági esemény nélkül.

Hidradenitis suppurativa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepsúlyos–súlyos aktivitású hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS-I és HA-II-es betegeknél legalább 3 tályoggal vagy gyulladáshoz csomóval járó Hurley Stage II vagy Hurley Stage III stádiumú betegségük volt.

A HS-I vizsgálat (PIONEER I) 307 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisu placebo vagy adalimumabot kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4 - 11. hétig. A vizsgálat alatt nem volt megengedett antibiotikum együttes alkalmazása. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket akik az A periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo 12 - 35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebo kapó betegek a B periódusban 40 mg adalimumabot kaptak minden héten.

A HS-II (PIONEER II) vizsgálat 326 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisu placebo vagy adalimumabot kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4 - 11. hétig. A betegek 19,3%-a folytatta a kiindulási orális antibiotikum terápiaát a vizsgálat alatt. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az A periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo a 12 - 35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebo kapó betegeknél a B periódusban is placebo adtak.

A HS-I és HS-II vizsgálatban részt vevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, meghosszabbított vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Minden adalimumab kezelésben részesülő beteg átlagosan 762 napig kapta a vizsgálati szert. A 3 vizsgálat alatt a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használtak naponta.

Klinikai válasz

A gyulladásoz léziók csökkenését és a tályogok és váladókozó fistulák romlásának megelőzését a Hidradenitis suppurativa klinikai válasszal értékelték (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; az összes tályog és gyulladásoz gócz számának legalább 50%-os csökkenése, a tályogok és váladókozó fistulák számának növekedése nélkül, a vizsgálat megkezdéséhez képest). A HS-sel összefüggő bőrfájdalom csökkenését egy numerikus skála segítségével értékelték azoknál a betegeknel, akik egy 11 pontos skálán 3 vagy magasabb kiindulási pontszámmal léptek be a vizsgálatba.

A 12. héten jelentősen nagyobb volt az aránya azoknak az adalimumabbal kezelt betegeknek a placeboz kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS-II vizsgálatban résztvevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztalták a HS-sel összefüggő bőrfájdalom klinikailag jelentős csökkenését (lásd 21. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknel a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

21. táblázat Hatékonysági eredmények a 12. héten, HS I és II vizsgálat

	HS I vizsgálat		HS II vizsgálat	
	Placebo	Adalimumab 40 mg Hetente	Placebo	Adalimumab 40 mg Hetente
Hidradenitis suppurativa klinikai Válasz (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30%-os bőrfájdalom csökkenés	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

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

^a Az összes randomizált betegnel.

^b Azoknál a betegeknel, akiknel a vizsgálat megkezdésekor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke ≥ 3 a 0 - 10-ig terjedő Numerikus Skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan súlyos bőrfájdalom, amit csak el lehet képzelni.

A minden héten 40 mg adalimumab adagolásán alapuló kezelés jelentősen lecsökkentette a tályogok és váladókozó fistulák romlásának kockázatát. A HS I és HS II vizsgálat első 12 hetében megközelítőleg kétszer annyi, a placebo csoportba tartozó betegnel tapasztaltak romló tályogokat (23,0% vs 11,4%) és váladókozó fistulák (30,0% vs 13,9%), mint az adalimumabcsoport betegeinel.

A bőrspecifikus egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkező számottevő javulást mutattak ki a placebohoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez képest a Dermatológiai Élet Minőség Index-szel (DLQI; HS-I és HS-II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a Kezelési Elégedettség Kérdőív – gyógyszerelés részével (TSQM, HS-I és HS-II vizsgálatok) és a fizikai egészséggben az SF-36 fizikai komponens összefoglaló pontszám által (HS-I vizsgálat).

Azoknál a betegeknel akik a 12. héten legalább részlegesen reagáltak a heti 40 mg adalimumabra, a 36. hétre a HiSCR arány magasabb volt azoknál, akik hetente folytatták az adalimumab alkalmazását, mint azoknál, akiknel az adagolás gyakorisága kéthetenkéntire csökkent, vagy akiknel abbahagyták a kezelést (lásd 22. táblázat).

22. táblázat A HiSCR-t^b elérő betegek^a aránya a 24. és 36. héten a heti adalimumab-adagolás megváltoztatása után a 12. héten

	Placebo (kezelés megszakítva) N = 73	Adalimumab 40 mg minden 2. héten N = 70	Adalimumab 40 mg hetente N = 70
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a 12. hét után

^b Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének protokollban meghatározott kritériumainak, leállították a kezelést, és nem reagálóknak számítottak.

Azoknál a betegeknél, akik legalább részlegesen reagáltak a 12. héten, és akik folyamatos heti adalimumab-terápiát kaptak, a HiSCR arány a 48. héten 68,3% volt, a 96. héten pedig 65,1%. Az adalimumab hosszabb távú, 96 héten át tartó heti 40 mg-os alkalmazása nem eredményezett új biztonsági eseményeket.

Azoknál a betegeknél, akiknél a 12. héten leállították az adalimumab-kezelést a HS-I és HS-II vizsgálatban, a HiSCR arány 12 héttel a 40 mg adalimumab heti adagolásának újbóli bevezetése után visszatért hasonló szintre, mint amit a leállítás előtt megfigyeltek (56,0%).

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Az adalimumabbal nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy betegség lefolyása, a kóréletten és a gyógyszer hatása lényegében megegyezik a felnőtteknél észlelttel az azonos expozíciós szinteken. A serdülőkori HS-ben ajánlott adalimumab adag biztonságosságának alapja az adalimumab keresztindikációs biztonságossági profilja mind a felnőtt, mind gyermekgyógyászati betegeknél, azonos vagy gyakoribb adagolás mellett (lásd 5.2 pont).

Crohn-betegség

Az adalimumab biztonságosságát és hatékonyságát több mint 1500, középsúlyos–súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 - ≤ 450) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatl. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelt. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg adalimumab a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg adalimumab a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg adalimumabbal vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezelték. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelt. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4 hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 23. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

23. táblázat Klinikai remisszió és válasz indukciója (a betegek százaléka)

	CD I vizsgálat: Infliximab-naív betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	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. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték az adalimumab *versus* placebo kezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezeléseket után a 8. héten hasonló remissziós rátát regisztráltak; a 160/80 mg dózissal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 24. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF-antagonista expozíciótól.

Az 56. hétre a placebohoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

24. táblázat A klinikai remisszió és válasz fenntartása (betegek százaléka)

	Placebo	40 mg adalimumab minden második héten	40 mg adalimumab hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is \geq 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is \geq 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 adalimumabbal versus placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** p < 0,02 adalimumabbal versus placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebokezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellet szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fent a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fent a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket a véletlenszerűen az adalimumab 80/40 mg, illetve adalimumab 160/80 mg csoportokba soroltak be, a placebo-csoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Gyermekekori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó adalimumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózissal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6 - 17 éves korú (bezárólag), középsúlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekekori Crohn-betegség Aktivitási Index) pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknél, valamint 80 és 40 mg a 40 kg alatti testtömegű betegeknél.

A 4. héten a betegeket testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (25. táblázat).

25. táblázat Fenntartó kezelési séma

Beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg 2 hetente	20 mg 2 hetente
≥ 40 kg	20 mg 2 hetente	40 mg 2 hetente

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI pontszám ≤ 10.

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 26. táblázatban van feltüntetve.

A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 27. táblázat tartalmazza.

26. táblázat Gyermekkori CD Vizsgálat – PCDAI Klinikai remisszió és válasz

	Standard Dózis 40/20 mg 2 hetente N = 93	Alacsony Dózis 20/10 mg 2 hetente N = 95	p érték*
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038

* p érték a standard dózis versus az alacsony dózis összehasonlítása esetén.

27. táblázat Gyermekkori CD Vizsgálat – Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula remisszió

	Standard dózis 40/20 mg 2 hetente	Alacsony dózis 20/10 mg 2 hetente	p érték ¹
Kortikoszteroidok felfüggesztése	N = 33	N = 38	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok felfüggesztése²	N = 60	N = 57	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula remisszió³	N = 15	N = 21	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-érték Standard dózis *versus* az alacsony dózis összehasonlítása esetén.

² Az immunszuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait.

³ Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.

Mindkét kezelési csoportban a testtömeg index és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is.

A gyermekkori CD vizsgálatból 100 beteg (n = 100) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő 50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Colitis ulcerosa

Az adalimumab többszörös adagjának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közép- és súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőttekben (Mayo pontszám 6 - 12, endoszkópos alpontszám 2 - 3) ranandomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban.

Az UC-I vizsgálatban 390, korábban TNF-antagonista kezelésben nem részesült beteget randomizáltak 3 csoportba: az egyik csoport a 0. és 2. héten placebót kapott, a másik csoport a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg adalimumabot, míg a harmadik csoport a 0. héten 80 mg, a 2. héten pedig 40 mg adalimumabot kapott. A 2. hét után a betegek mindkét adalimumab karon kéthetenként 40 mg adalimumabot kaptak. A klinikai remissziót (meghatározás szerint a Mayo pontszám legfeljebb 2 és egyik endoszkópos alpontszám sem nagyobb mint 1) a 8. héten értékelték.

Az UC-II vizsgálatban 248 beteg kapott 160 mg adalimumabot a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten, majd ezt követően 40 mg-ot minden második héten, míg 246 betegnek placebót adtak. A klinikai eredményeket a 8. héten a remisszió indukciójára vonatkozóan, az 52. héten a remisszió fenntartására vonatkozóan értékelték.

A 160/80 mg indukciós adalimumabkezelésben részesülő betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékban mutattak klinikai remissziót a 8. héten a placebohoz képest (sorrendben 18%, illetve 9%, $p = 0,019$). Az UC-II vizsgálatban azok közül az adalimumabbal kezelt betegek közül, akik a 8. héten remisszióban voltak, az 52. héten 21/41 (51%) volt remisszióban.

Az UC-II vizsgálatban részt vevő teljes betegpopuláció eredményeit a 28. táblázat mutatja.

28. táblázat UC-II vizsgálatban a klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya gyógyulás aránya (betegek százalékában)

	Placebo	Adalimumab 40 mg kéthetente
52. hét	N = 246	N = 248
Klinikai válasz	18%	30%*
Klinikai remisszió	9%	17%*
Nyálkahártya gyógyulás	15%	25%*
Szteroidmentes remisszió legalább 90 napig ^a	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
8. és 52. hét		
Fenntartott válasz	12%	24%**
Fenntartott remisszió	4%	8%*
Fenntartott nyálkahártya gyógyulás	11%	19%*

Klinikai remisszió: Mayo pontszám ≤ 2 és alpontszám ≤ 1 ;

Klinikai válasz: a Mayo pontszám kiindulási értékéhez viszonyított ≥ 3 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése, és a rectalis vérzés alpontszámának [rectal bleeding subscore; RBS] ≥ 1 csökkenése vagy az abszolút RBS-érték 0 vagy 1;

* $p < 0,05$ adalimumabbal versus placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,001$ adalimumabbal versus placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a Azok közül a betegek közül, akik a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroidot kaptak

Azok közül a betegek közül, akiknél kialakult a válasz a 8. hétig, az 52. hétig 47%-nál alakult ki válasz, 29% remisszióban volt, 41%-nál tapasztaltak nyálkahártya gyógyulást, és 20% volt legalább 90 napja szteroidmentes remisszióban.

Az UC-II vizsgálatban résztvevő betegek kb. 40%-ánál a korábbi TNF-elleni kezelés (influximab) eredménytelen volt. Ezen betegeknél az adalimumab kezelés kevésbé volt hatékony, mint a korábban TNF-elleni kezelésben nem részesült betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi TNF-elleni kezelés eredménytelen volt, az 52. hétre a placebót kapók 3%-a, az adalimumab kezelésben részesülők 10%-a ért el remissziót.

Az UC-I és UC-II vizsálatban résztvevő betegeknek lehetőségük volt átlépni egy nyílt, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba (UC-III). Három év adalimumab-kezelést követően a betegek 75%-a (301/402) maradt klinikai remisszióban a részleges Mayo pontszám alapján.

Hospitalizációs arányok

Az UC-I és UC-II vizsgálatok 52 hete alatt alacsonyabb hospitalizációs arányokat (bármely okból bekövetkező hospitalizációt és az UC-vel összefüggő hospitalizációt) figyeltek meg az adalimumab-kezelésben részesülő karon, mint a placebokaron. Az adalimumab kezelési csoportban a bármely okból bekövetkező hospitalizáció értéke 0,18/betegév volt, ezzel szemben a placebo csoportban 0,26/betegév volt. Az UC-vel összefüggő hospitalizáció 0,12/betegév volt az adalimumab kezelési csoportban, és 0,22/betegév volt placebo csoportban.

Életminőség

Az UC-II vizsgálatban az adalimumab-kezelés a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) pontszám javulását eredményezte.

Uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknél (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárására kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg adalimumab követett. Egy nem biológiai immunszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid kezelés (napi 10 - 60 mg prednizon *per os*) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékelték. Minden beteg két hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő beteget értékelték, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10 - 35 mg prednizon *per os*) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dóziscsökkentésen estek át, ami a 19. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés eredménytelensége” volt. A kezelés eredménytelensége definíció szerint egy többkomponensű kimenetel, mely az alábbi komponensekből tevődött össze: gyulladásos chorioretinalis és/vagy gyulladásos retinalis vascularis léziók, elülső csarnoki sejtszint, üvegtesti homály mértéke és a legjobb korrigált látásélesség.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 29. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 2. ábra).

29. táblázat A kezelés eredménytelenségig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés Kezelés	N	Eredményte lenség N (%)	Eredménytelens égig eltelt idő közéértéke (hónap)	Relatív hazárd ^a (HR)	HR ^a 95%- os CI	P érték ^b
A kezelés eredménytelenségig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	–	–	–
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	–	–	–
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

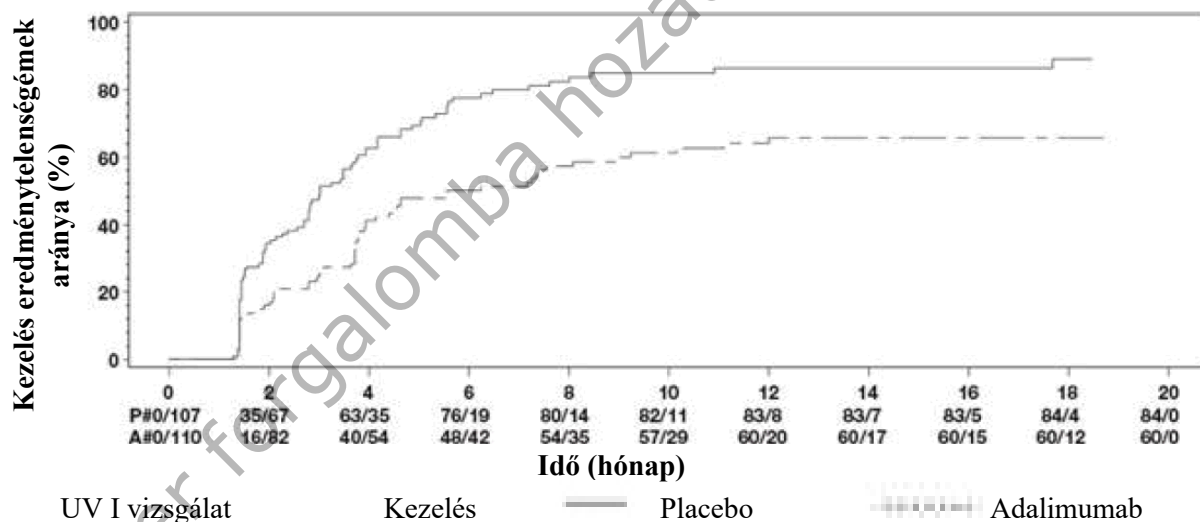
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzorálták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

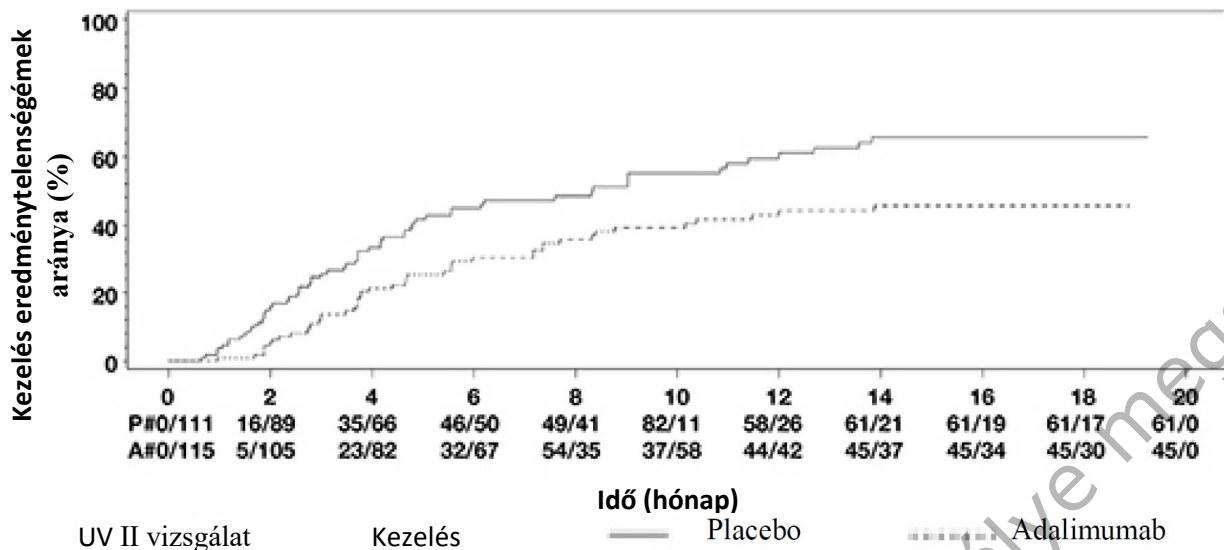
^a az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve.

^b log-rang próbából meghatározott 2-oldalas P érték.

^c NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

2. ábra: A kezelés eredménytelenségig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan–Meier-görbék





Megjegyzés: P# = Placebo (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma); A# = Adalimumab (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma).

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebohoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem-kontrollos, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 417 beteg közül 46 bizonyult nem beválaszthatónak (például a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehélyog-műtét vagy vitrektómia következtében), és került kizárára a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 371 vizsgálatban maradó beteg közül 276 értékelésre alkalmas beteg érte el a 78 hetet a nyílt elrendezésű adalimumab kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 222 beteg (80,4%) betegsége volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladáshoz elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejszint $\leq 0,5+$, üvegtesti homály mértéke $\leq 0,5+$), napi folyamatos $\leq 7,5$ mg szteroid dózis mellett, és 184 beteg (66,7%) szteroid kezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,4%-a esetében a 78. héten. A vizsgálatot a 78. hét előtt abbahagyó betegek 11%-a mellékhatások, 5%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizualis Funkciós Kérdőív) felhasználásával mérték fel. Az adalimumab számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a megszokott látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban és megszokott látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt az adalimumab a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Gyermekgyógyászati uveitis

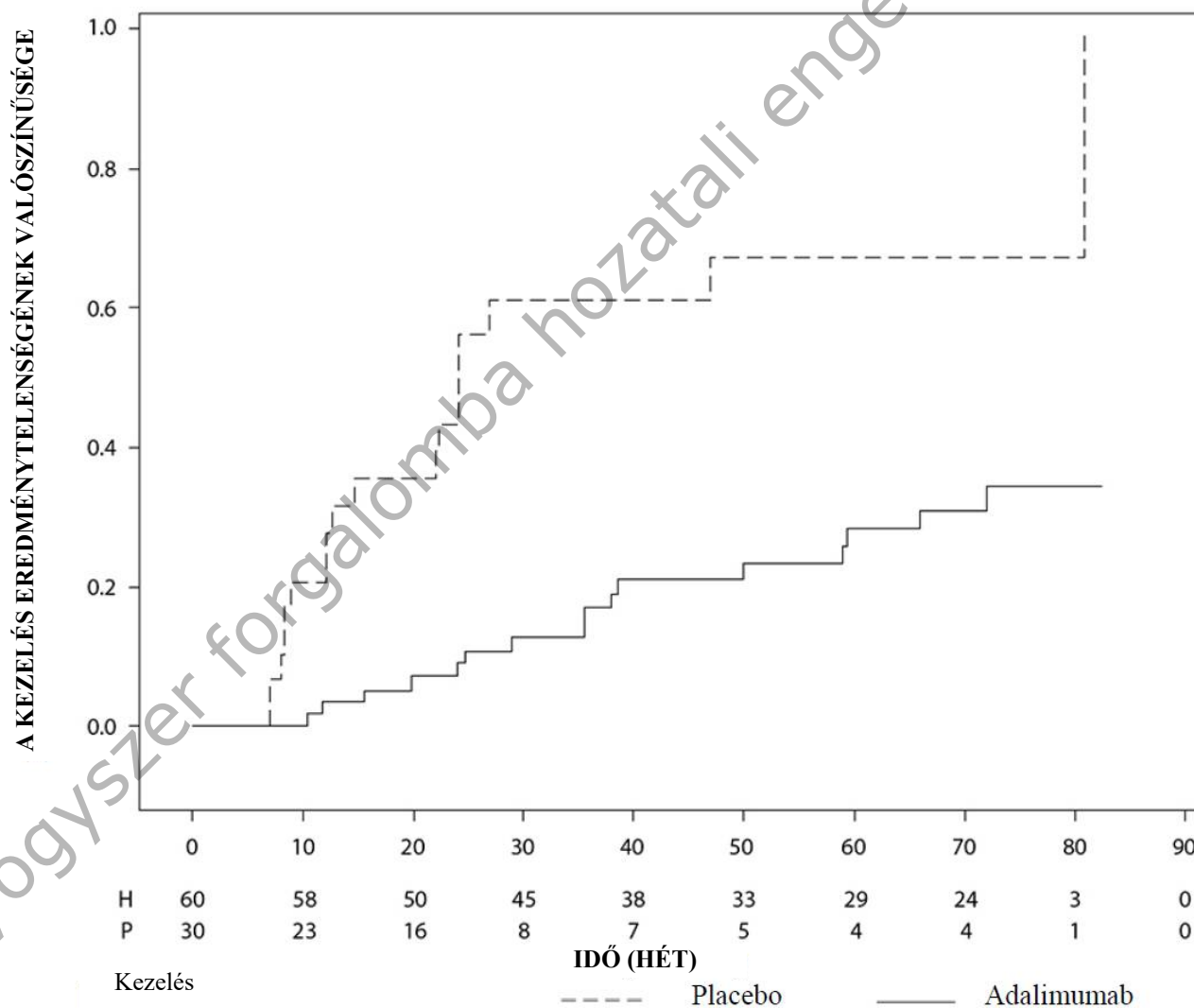
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 és 18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 g-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.

Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebohoz képest (lásd 3. ábra, $p < 0,0001$, lograng-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placeboval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebohoz képest, ahogy ezt a relatív házárd érték mutatja ($HR = 0,25$ [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

3. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban



Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma); H = ADALIMUMAB (Veszélyeztetett betegek száma).

Immunogenitás

Az adalimumab-kezelés alatt adalimumab-ellenes antitestek képződhetnek. Adalimumab-ellenes antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatásosságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az adalimumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/kg-tól 10 mg/kg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumban a koncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/kg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5 - 6 liter között változott, és az átlagos féleletidő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumban a koncentráció 31 - 96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció megközelítőleg 5 µg/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8 - 9 µg/ml volt. A adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért szérumban a koncentrációja csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

A kéthetenként 24 mg/m² (legfeljebb maximum 40 mg) dózis subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknek, akiknek életkora 4 - 17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20.-tól a 48. hétig mért értékek) szérumban a adalimumab koncentráció értéke $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexáttal alkalmazták, míg $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) a kiegészítő metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknek, akiknek életkora 2 - < 4 vagy 4 év és afeletti, testtömege < 15 kg volt és 24 mg/m² dózisú adalimumabot kaptak, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab koncentráció $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexáttal alkalmazták és $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a 6 - 17 éves, enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknek, akik 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab koncentráció (a 24. héten mérve) $8,8 \pm 6,6$ µg/ml volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexáttal alkalmazták és $11,8 \pm 4,3$ µg/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

A kéthetenként 40 mg adalimumab subcutan alkalmazását követően a röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeknek az átlagos (\pm SD) dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció $8,0 \pm 4,6$ µg/ml volt a 68. héten.

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazmakoncentráció átlagértéke 5 µg/ml volt a kéthetente 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél, akik 0,8 mg/kg (legfeljebb 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, az átlagos (\pm SD), dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab koncentráció körülbelül $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV) volt.

A hidradenitis suppurativában szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 7 - 8 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményezett a 2. és 4 héten. Megközelítőleg 8 - 10 µg/ml-es átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú minimális szérumszintet mértek a 12. héttől a 36. hétig, a hetente 40 mg adalimumab kezelés alatt.

Az adalimumab expozícióját HS-ben szenvedő serdülőknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg, egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthetitis asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. HS-ben szenvedő serdülőknél az ajánlott adag 40 mg minden második héten. Mivel az adalimumab expozícióját a testméret befolyásolhatja, a nagyobb testtömegű serdülők, vagy akik nem megfelelően reagáltak a kezelésre, előnyös lehet, a dózis heti 40 mg-os, felnőtt adagra való növelése.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumabot adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 µg/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 µg/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

Középsúlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekkorú betegeknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban Standard dózissal (40/20 mg minden második héten) vagy Alacsony dózissal (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag (\pm SD) maradék szérumszint adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ µg/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél (80/40 mg) ez az érték $10,6 \pm 6,1$ µg/ml volt.

Azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos (\pm SD) maradék szérumszint adalimumab-koncentráció a Standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ µg/ml, míg az Alacsony dózissal kezelt betegeknél $3,5 \pm 2,2$ µg/ml volt. Az átlagos maradék koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos (\pm SD) szérumszint adalimumab-koncentráció az 52. héten $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, hetente) volt.

A colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 12 µg/ml-es minimális adalimumab szérumszintet eredményez az indukció időszakában. Megközelítőleg 8 µg/ml minimális egyensúlyi szérumszintet mértek olyan colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél a 80 mg-os telítő adag a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8 - 10 mikrogramm/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

Az adalimumab expozícióját gyermekeknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthetitis asszociált arthritis)

farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknél, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppuratívában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben szenvedő gyermekeket is).

Dózis-hatás összefüggés gyermekgyógyászati betegeknél

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pediátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pediátriai ACR 50 válasz maximális valószínűsége felének eléréséhez szükséges, (EC50) 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél a PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA tiszta vagy minimális értéke emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 µg/ml (95% CI 0,4-47,6 illetve 1,9-10,5) volt.

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab - clearance. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad-adalimumab koncentráció alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt dózisu toxicitási- és genotoxicitási nem klinikai vizsgálatok nem igazoltak különleges veszélyt az emberre.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális-magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0,30 mg/kg illetve 100 mg/kg dózisu adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9 - 17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard fertilitás és postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitest modell hiányában, mivel az adalimumab a rágcsáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágcsálókban neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát-trihidrát,
Jégecet,
Trehalóz-dihidrát,

Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő/előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában a Cyltezo előretöltött fecskendő/előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. Az előretöltött fecskendő/előretöltött injekciós tollat fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 14 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Cyltezo 40 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) butilgumi tömítéses dugattyúval és kupakkal ellátott tüvel (külső része műanyagot, belső része latexet tartalmazó elasztomer).

Csomagolási egységek:

- 1 előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) buboréksomagolásban, 2 alkoholos törülőkendővel.
- 2 előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) egy-egy buboréksomagolásban, 2 alkoholos törülőkendővel.
- 4 előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) egy-egy buboréksomagolásban, 4 alkoholos törülőkendővel.
- 6 előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) egy-egy buboréksomagolásban, 6 alkoholos törülőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Cyltezo 40 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött injekciós toll, beteg általi alkalmazásra egy előretöltött fecskendőt tartalmaz. Az injekciós tollban lévő fecskendő I. típusú üvegből készült, dugattyúval (butilgumi), és egy kupakkal ellátott tüvel (külső része műanyagot, belső része latexet tartalmazó elasztomer).

Csomagolási egység:

- 1 előretöltött injekciós toll (0,8 ml steril oldat) buboréksomagolásban, 2 alkoholos törülőkendővel.
- 2 előretöltött injekciós toll (0,8 ml steril oldat) egy-egy buboréksomagolásban, 2 alkoholos törülőkendővel.
- 4 előretöltött injekciós toll (0,8 ml steril oldat) egy-egy buboréksomagolásban, 4 alkoholos törülőkendővel.
- 6 előretöltött injekciós toll (0,8 ml steril oldat) egy-egy buboréksomagolásban, 6 alkoholos törülőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ezért bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

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

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 10 november 2017

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. **A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A Cyltezo minden tagországban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az oktatócsomag tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módját és a csomag minden más vonatkozását az illetékes nemzeti hatósággal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagországban, ahol a Cyltezo forgalomba kerül, a Cyltezo-t várhatóan felíró egészségügyi szakemberek megkapják a következő oktatócsomagot:

- Az orvosoknak szóló oktatóanyagok
- Betegtájékoztató

Az orvosoknak szóló oktatócsomagnak tartalmaznia kell:

- Alkalmazási előírás
- Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató
- Beteginformációs kártya

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- A kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések hatókörébe tartozó, a súlyos fertőzésekre, szepszisre, tuberkulózisra és opportunist fertőzésekre, pangásos szívelégtelenségre, demielinizációs betegségekre, valamint rosszindulatú elváltozásokra vonatkozó biztonsági kockázattal kapcsolatos információk (súlyosság, intenzitás, előfordulási gyakoriság, kezdet, és amennyiben lehetséges, a mellékhatás visszafordíthatósága).

A beteginformációs kártyának a következő fontos információkat kell tartalmaznia:

- a beteget mindenkor (beleértve a vészhelyzeteket is) kezelő egészségügyi szakembereknek írt figyelmeztetés arról, hogy a beteg Cyltezo-t kap.
- A Cyltezo-kezelés növelheti a súlyos fertőzések, a szepszis, a tuberkulózis, az opportunist fertőzések, a pangásos szívelégtelenség, a demielinizációs betegségek és a rosszindulatú elváltozások kialakulásának lehetőségét.
- Biztonsági szempontból fontos tünetek, illetve mikor forduljon egészségügyi szakemberhez.
- A gyógyszer felíró orvos kapcsolattartási adatai

A betegeknek szóló információs csomag tartalma:

Betegtájékoztató

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött fecskendőben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát trihidrát, jégecet, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.
A fecskendő tüvédője természetes gumit (latexet) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő
2 db alkoholos törlőkendő
2 db előretöltött fecskendő
2 db alkoholos törlőkendő
4 db előretöltött fecskendő
4 db alkoholos törlőkendő
6 db előretöltött fecskendő
6 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Subcutan alkalmazás

Kizárólag egyszeri alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Exp:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a fecskendők az eredeti dobozban tárolandók.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH

D-55216 Ingelheim am Rhein

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1240/001 1 db előretöltött fecskendő

EU/1/17/1240/002 2 db előretöltött fecskendő

EU/1/17/1240/003 4 db előretöltött fecskendő

EU/1/17/1240/004 6 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cyltezo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cyltezo 40 mg injekció
adalimumab
Subcutan alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGREVONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. A HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött injekciós tollban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát-trihidrát, jégecet, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.
A fecskendő tívédője természetes gumit (latexet) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll
2 db alkoholos törlőkendő
2 db előretöltött injekciós toll
2 db alkoholos törlőkendő
4 db előretöltött injekciós toll
4 db alkoholos törlőkendő
6 db előretöltött injekciós toll
6 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Subcutan alkalmazás

Kizárólag egyszeri alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Exp:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollak az eredeti dobozban tárolandók.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH

D-55216 Ingelheim am Rhein

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1240/005 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/17/1240/006 2 db előretöltött injekciós toll

EU/1/17/1240/007 4 db előretöltött injekciós toll

EU/1/17/1240/008 6 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cyltezo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cyltezo 40 mg injekció
adalimumab
Subcutan alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben Adalimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy Betegkészenléti Kártyát is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Cyltezo alkalmazása előtt és a Cyltezo-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a Betegkészenléti Kártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cyltezo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cyltezo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Cyltezo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cyltezo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás

1. Milyen típusú gyógyszer a Cyltezo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cyltezo hatóanyaga az adalimumab, amely a szervezet immunrendszerére (védekező rendszerére) ható gyógyszer.

A Cyltezo az alábbiakban ismertetett gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritisz),
- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz),
- Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitiszszel társult arthritisz),
- A csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankipoetika),
- Spondilitisz ankipoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz),
- Pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritisz pszoriatika),
- Pikkelysömör (pszoriázis),
- Hidradenitisz szuppuratíva,
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség),
- Nem fertőzőes eredetű, kifekélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza),
- Nem fertőzőes eredetű uveitisz.

A Cyltezo hatóanyaga, az adalimumab, monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek meghatározott célmolekulákhoz kötődnek.

Az adalimumab célmolekulája a tumor nekrozis faktor (TNF α) nevű fehérje, amely a fent felsorolt gyulladásos megbetegedésekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A Cyltezo az TNF α -hoz kötődve csökkenti a gyulladásos folyamatot ezekben a betegségekben.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Cyltezo alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére. Ha Ön középsúlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritiszben szenved, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, mint a metotrexát javasolt kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben javasolt a Cyltezo alkalmazása a reumatoid arthritisz kezelésére.

A Cyltezo-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritiszben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

A Cyltezo lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc és csont károsodást és javítja a fizikai funkciót.

A Cyltezo-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Cyltezo önállóan alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz és entezitisszel társult arthritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás és az inak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegségei, amelyek először általában gyermekkorban jelentkeznek.

A Cyltezo alkalmazható 2 - 17 éves korban a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz) és 6 - 17 éves korban az inak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritisz) kezelésére. A betegek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz és az entezitisszel társult arthritisz kezelésére Cyltezo-t adnak.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

A Cyltezo alkalmazható felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz) kezelésére. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentése érdekében Cyltezo-t fog kapni.

Arthritisz pszoriatika

Az arthritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

A Cyltezo alkalmazható a felnőttkori arthritisz pszoriatika kezelésére. A Cyltezo lassíthatja az ízületekben a betegség által okozott porc és csontkárosodást, valamint javítja az ízületek működőképességét.

Pikkelysömör (pszoriázis) felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladásszerű bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kerges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körömöt is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termelődéséhez vezet.

A Cyltezo alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére. A Cyltezo alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Hidradenitisz szuppuratíva felnőtteknél és serdülőknél

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy krónikus és gyakran fájdalmas, gyulladásszerű bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti góccok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, pl. a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Cyltezo hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és 12 év feletti serdülők kezelésére alkalmazható.

A Cyltezo csökkenti a csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Önnek először más gyógyszereket adhatnak. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Cyltezo-t fog kapni.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásszerű kórfolyamata.

Az adalimumab alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és a 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor Cyltezo-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásszerű betegsége.

A Cyltezo alkalmazható felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor Cyltezo-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Felnőtt- és gyermekkori, nem fertőzőes eredetű uveitisz

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásszerű betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti. A Cyltezo ezt a gyulladást csökkenti.

A Cyltezo alkalmazható

- Felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfenéket érinti
- 2 évesnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótérben mozognak) jelenlétéhez vezethet.

2. Tudnivalók a Cyltezo alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Cyltezo-t

- Ha Ön allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön súlyos fertőzésben szenved, beleértve a tuberkulózist (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közép- vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cyltezo alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció

- Ha allergiás reakció lép fel Önnél olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza a Cyltezo-t és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzés

- A Cyltezo alkalmazása előtt, ha fertőzésben szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Cyltezo-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunist fertőzések (az immunrendszer legyengülése kapcsán jelentkező szokatlan fertőzések) és a szepszis (vérmérgezés). Ezek a fertőzések ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Cyltezo-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Tüdőgümőkór (tuberkulózis)

- Adalimumabbal kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Cyltezo-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A betegkészenléti kártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott. Ha a tuberkulózis tünetei (hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.

Utazás/visszatérő fertőzés

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis helyi, járványos betegségként előfordulnak.

- Tájékoztassa kezelőorvosát visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményéről, vagy egyéb állapotáról, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitisz B vírus

- Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha ön hepatitisz B vírus (HBV)-hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeztetnie Önnél. A Cyltezo a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-fertőzést. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV-fertőzés ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 évesnél idősebb életkor

- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Cyltezo-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Cyltezo-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Cyltezo-kezelésben részesül. Kezelőorvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

A velőshüvely pusztulásával járó (demielinizációs) betegség

- Ha demielinizációs betegségben (az idegeket szigetelő réteget érintő betegség, például szklerózis multiplex) szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy a Cyltezo-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tünetek alakulnak ki Önnél, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- A Cyltezo alkalmazása során betegségeket okozó baktériumok vagy vírusok legyengített, de élő formáit tartalmazó bizonyos védőoltások nem adhatóak, mivel fertőzést okozhatnak. Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával. Ajánlott, hogy – ha lehetséges –, a gyermekeknek az adalimumabkezelés megkezdése előtt adjanak be minden, életkor szerint járó tervezett védőoltást. Ha a terhessége alatt Cyltezo-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően körülbelül 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Cyltezo-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Enyhe szívelégtelenség esetén, a Cyltezo-kezelés során a szívelégtelenség állapotát kezelőorvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje kezelőorvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Cyltezo-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérséjtet, melyek legyőznék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Ha csillapíthatatlan láza van, vagy véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, értesítse kezelőorvosát.

Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.

Daganatos betegségek

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF α -antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszert érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki. Amennyiben Cyltezo-t kap, kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprin, illetve merkaptopurin nevű gyógyszerekkel is kezelték. Közölje kezelőorvosával, ha a Cyltezo-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint szed.
- Ezen kívül, nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha új sérült bőrterületek jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévő bőrjelenségek vagy sérült területek külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF α -antagonistával kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF α -antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Lupusz-szerű szindróma

- Ritka esetekben a Cyltezo lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű kiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást az Cyltezo alkalmazásának megkezdése előtt.
- Ne adjon Cyltezo-t 2 éves kor alatti, gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban szenvedő gyermekeknek.
- Ne alkalmazza a 40 mg-os előretöltött fecskendőket, amennyiben 40 mg-tól eltérő adagok ajánlottak.

Egyéb gyógyszerek és a Cyltezo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Cyltezo együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-eket).

Cyltezo-val kezelték nem kaphatnak anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Cyltezo-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Cyltezo csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben

részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesült nőknél.

- Szoptatás alatt a Cyltezo alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Cyltezo-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Cyltezo-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cyltezo csak kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Cyltezo alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

A fecskendő tűvédője latexet tartalmaz

A fecskendő kupakjának belső része (a tűvédő) természetes gumit (latexet) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciót okozhat a latexre túlérzékeny betegeknél.

A Cyltezo nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per 0,8 ml-es adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Cyltezo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Reumatoid aritriszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) és pszoriázisos aritriszben szenvedő felnőttek

A készítmény szokásos adagja reumatoid aritriszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) és pszoriázisos aritriszben szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetenként egy adagban alkalmazva.

Reumatoid aritriszben a Cyltezo alkalmazása során a metotrexát kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Cyltezo önállóan alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid aritrisze van és a Cyltezo alkalmazása során nem kap metotrexát kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetenként 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában kapható. A Cyltezo nem adható be olyan gyermekeknek, akik számára 40 mg-nál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

A Cyltezo ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Az inak tapadási helyének gyulladással társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában kapható. A Cyltezo nem adható be olyan gyermekeknek, akik számára 40 mg-nál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

A Cyltezo ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Pikkelysömörben szenvedő felnőttek

A pikkelysömörben szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve. A Cyltezo injekciót az kezelőorvos által meghatározott ideig kell alkalmazni. Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra növelheti az adagot.

Pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

4-17 éves kor közötti, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában kapható. A Cyltezo nem adható be olyan gyermekeknek, akik számára 40 mg-nál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

4-17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo ajánlott dózisa első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

A Cyltezo javasolt adagolása hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek kezdő kezelésére 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon beadva), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg dózissal folytassa a kezelőorvos utasításának megfelelően. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12–17 éves, legalább 30 kg-os serdülők

A Cyltezo ajánlott kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ. Ha ez az adag nem fejt ki megfelelő hatást, kezelőorvosa megemelheti az adagot heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra.

Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegségben a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd 2 hét elteltével a továbbiakban 40 mg minden második héten. Ha gyorsabb hatás szükséges, akkor kezelőorvosa 160 mg-ra növelheti a kezdőadagot (ez esetben egy nap alatt négy 40 mg-os injekciót

kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek két 40 mg-os injekciót), majd két héttel később 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció egy napon) adnak Önnek. A továbbiakban 40 mg Cyltezo-t kap minden második héten. Ha ez az adag nem fejt ki megfelelő hatást, kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

6-17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában kapható. A Cyltezo nem adható be olyan gyermekeknek, akik számára 40 mg-nál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

6-17 éves kor közötti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd 2 héttel később 40 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermeke kezelőorvosa 160 mg kezdőadagot (egy nap alatt négy 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon napi két 40 mg-os injekció), majd 2 héttel később 80 mg-os (két 40 mg-os injekció egy napon) adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Ha ez az adag nem fejt ki megfelelő hatást, kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra is emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulcerózában a szokásos adag 160 mg (egy nap alatt négy 40 mg-os injekció, vagy két egymást követő napon napi két 40 mg-os injekció) a 0. héten, és 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon) a 2. héten, majd ezt követően 40 mg minden második héten. Ha ez az adag nem fejt ki megfelelő hatást, kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Nem fertőzések eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttek

Nem fertőzések eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttenél a szokásos adag először 80 mg (két injekció egy napon), majd 1 héttel a kezdőadag után 40 mg minden második héten beadva. Addig kell folytatnia a Cyltezo beadását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Nem fertőzések eredetű szemgyulladásban kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adhatók a Cyltezo-val egyidejűleg. A Cyltezo önmagában is alkalmazható.

Krónikus, nem fertőzések eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő gyermekek és serdülők 2 éves kortól

2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában kapható. A Cyltezo nem adható be olyan gyermekeknek, akik számára 40 mg-nál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo szokásos adagja 40 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Cyltezo-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Cyltezo injekció beadásának módjára vonatkozó részletes utasítások a „Használati utasítás” című 7. pontban vannak megadva

Ha az előírtnál több Cyltezo-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Cyltezo-t, azonnal közölje ezt kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Cyltezo-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Cyltezo adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Cyltezo alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja a Cyltezo alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Cyltezo injekciót követő 4 hónapig vagy hosszabb idő elteltével is bekövetkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos kiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés;
- gyengeség vagy fáradtságérzés;
- köhögés;
- fülzúgás;
- zsibbadás;
- kettős látás;
- kar vagy lábgyengeség;
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket az adalimumab alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1-nél kialakuló) mellékhatások:

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló) mellékhatások:

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemiszervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfejést is);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny (alvadt vért tartalmazó tömör duzzanat);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkiütés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;

- mellkasi fájdalom;
- vizenyő (folyadék felhalmozódása a szervezetben, ami az érintett szövetek vizenyős duzzanatát okozza);
- láz;
- a vérlemezkék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló) mellékhatások:

- opportunisták fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák;
- beleértve a nyirokrendszer rákos megbetegedését (limfóma) és
- a bőrrák egyik típusát (melanóma);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban a szarkoidózis nevű betegség formájában jelentkeznek);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- szélütés;
- ideg károsodása (neuropátia);
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- zsákyszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;
- epehólyag-gyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír felhalmozódása a májsejtekben);
- éjszakai izzadás;
- hegeképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló) mellékhatások:

- leukémia (fehérvérűség, a vérből képző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a szemhez futó látóideg gyulladása vagy Guillain-Barré-szindróma, egy olyan betegség, amely izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bél átlyukadása;

- májgyulladás;
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusyszerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása.

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki.

Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám;
- a vérsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzim szint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós vizsgálati eredmény).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cyltezo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén/buborékcsoomagoláson/kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy önmagában a Cyltezo előretöltött fecskendő legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt **14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cyltezo?

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: nátrium-acetát-trihidrát, jégecet, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Cyltezo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cyltezo 40 mg oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben 40 mg adalimumabot tartalmazó, átlátszó vagy enyhén opaleszkáló, 0,8 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Cyltezo előretöltött fecskendő üvegből készült. Csomagolási egységek: 1, 2, 4 vagy 6 előretöltött fecskendő, 2, 2, 4 vagy 6 alkoholos törülközővel. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Cyltezo előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Németország

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

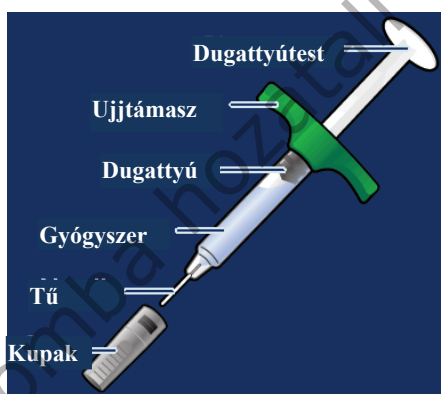
A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

7. Használati utasítás

- A következő utasítások ismertetik, hogyan kell az előretöltött fecskendő használatával beadnia magának a Cyltezo-t szubkután injekcióban. Először figyelmesen olvassa végig az utasításokat, majd kövesse ezeket lépésről lépésre.
- Az öninjekciózás technikáját meg fogja Önnek tanítani kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész.
- **NE** próbálja meg beadni magának az injekció, amíg nem biztos benne, hogy megértette, hogyan kell előkészíteni és beadni az injekciót.
- Megfelelő oktatás után az injekciót Ön is beadhatja magának, vagy beadhatja Önnek valaki más, például egy családtag vagy barát.
- Mindegyik előretöltött fecskendőt csak egy injekció beadásához szabad használni.
- Gyermekektől elzárva tartandó!

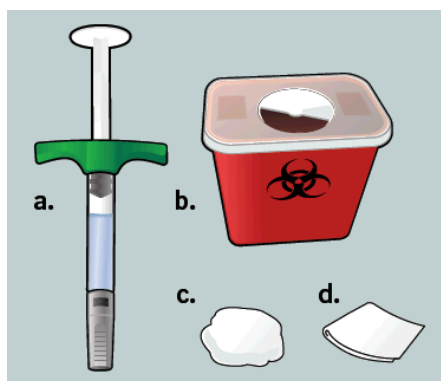
Cyltezo előretöltött fecskendő.

A Cyltezo előretöltött fecskendő a gyógyszer előre meghatározott adagjának beadására alkalmas, egyszer használatos fecskendő.



- **KIZÁRÓLAG** közvetlenül az injekció beadása előtt vegye le a kupakot (6. lépés)!

1) Készítse elő a szükséges eszközöket



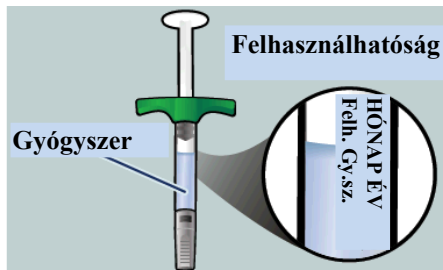
Készítse elő a szükséges eszközöket egy **tiszta, sík felületen**:

- Egy Cyltezo előretöltött fecskendő, amelyet a hűtőszekrényből vett ki. **Várjon 30 percig**, hogy felmelegedhessen a gyógyszer. A hideg gyógyszer beadása kellemetlen lehet.
- Éles tárgyak gyűjtésére szolgáló tartály (nem tartalmazza a csomag)

- c. Vattacsomó vagy géz (nem tartalmazza a csomag)
- d. Alkoholos törlőkendő

Amennyiben nem rendelkezik az összes felsorolt eszközzel, a továbblépés előtt beszéljen gyógyszerészeivel.

2) Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt



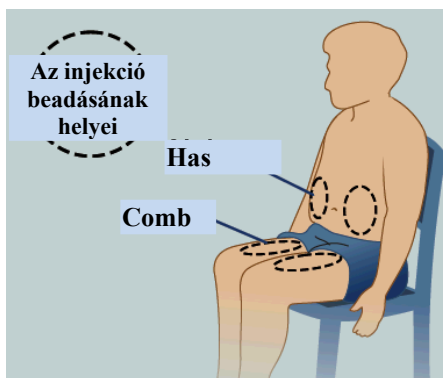
- Vizsgálja meg a Cyltezo előretöltött fecskendőt, a gyógyszert és ellenőrizze a lejárat dátumot.
- Lehet, hogy légbuborékot lát, de ez normális jelenség. Az injekció beadása előtt nem kell eltávolítani a légbuborékot.
- **NE** alkalmazza az előretöltött fecskendőt, amennyiben:
 - Lejárt az előretöltött fecskendőn vagy a dobozon feltüntetett felhasználhatóság
 - A gyógyszer zavaros, elszíneződött, megfagyott vagy ha szemcséket, részecskéket tartalmaz
 - Az előretöltött fecskendő töröttnek, sérültnek vagy szivárgónak tűnik
 - Már használták az előretöltött fecskendőt
 - Az előretöltött fecskendőt közvetlen napfényen hagyták

3) Mosson kezet



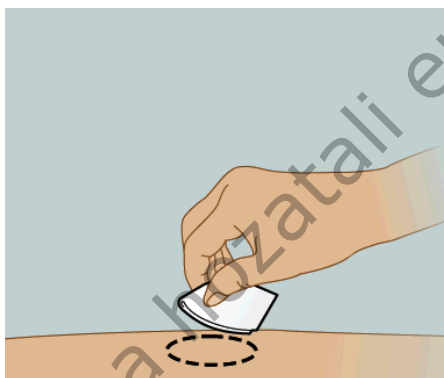
- Mosson kezet szappannal és vízzel, majd teljesen szárítsa meg a kezét.

4) Válassza ki az injekció beadási helyét



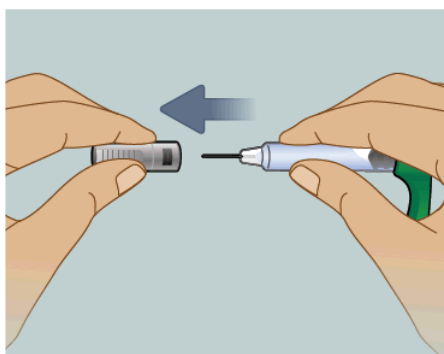
- Válasszon ki egy területet a **comb felső részén vagy a hasánál** (legalább 5 cm-re a köldöktől).
- Mindegyik injekciót máshova adja be, legalább 2,5 cm-re a korábbi helytől.
- Ne válasszon érzékeny, véralfutásos vagy heges területet.
- Az injekciót ne adja be ruhán keresztül.

5) Tisztítsa meg az injekció beadási helyét



- Alkoholos törlőkendővel tisztítsa meg a kiválasztott beadási helyet.
- A tisztítás után az injekció beadásáig már ne érintse meg ezt a területet!

6) Távolítsa el a kupakot



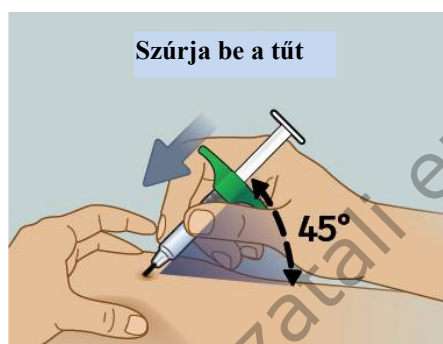
- Óvatosan, egyenesen lehúzza vegye le a kupakot. Ne érjen hozzá a tűhöz és ne érintse a tűt semmihez.
- Dobja a kupakot az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba.
- Ne próbálja meg visszahelyezni a kupakot a tűre.

7) Csippentse össze a bőrét



- Óvatosan csippentse össze bőrét a megtisztított beadási hely körül, és tartsa határozottan. Az injekciót ebbe a megemelt bőrterületbe kell beadnia.

8) Szúrja be a tűt



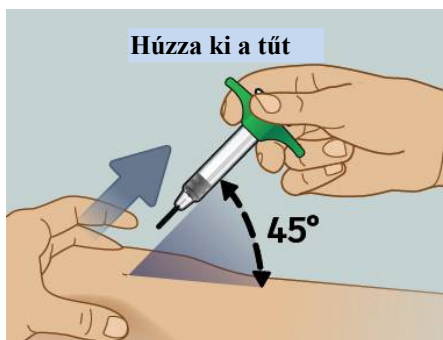
- Úgy tartsa a tűt, hogy az körülbelül 45 fokos szöget zárjon be az injekció beadási helyével, majd egy gyors, könnyed mozdulattal szúrja be a tűt a bőrébe.

9) Adja be a gyógyszert

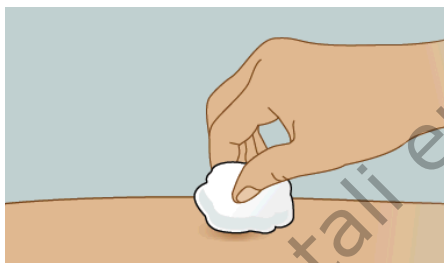


- A hüvelykujjával lassan nyomja le a dugattyút addig, amíg a fecskendő teljes tartalmát be nem adta. A beadás végén a dugattyúnak el kell érnie a fecskendő alját.

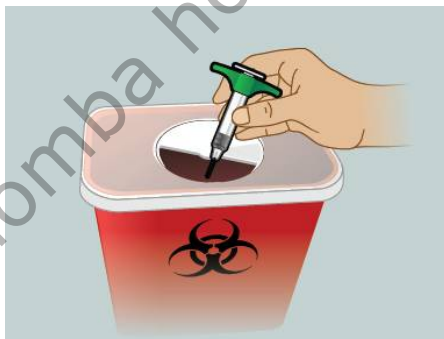
10) Húzza ki a tűt a bőrből



- Húzza ki a tűt a bőrből ugyanabban a szögben, amelyben beszúrta (45 fokos szögben).
- Ne érintse meg a tűt.
- Szükség esetén szorítson vattacsomót vagy gézt az injekció beadási helyére az esetleges vérzés megállítására.
- Ne dörzsölje meg az injekció beadási helyét.



11) Dobja ki az előretöltött fecskendőt



- Dobja ki a Cyltezo előretöltött fecskendőt az éles tárgyak gyűjtésére szolgáló tartályba.
- A használt előretöltött fecskendő nem alkalmazható még egyszer!
- Az éles tárgyak gyűjtésére szolgáló tartály mindig gyermekektől elzárva tartandó!
- **NE** dobja ki az előretöltött fecskendőt a háztartási hulladékkal.

Ha valami baj történik az injekció beadása közben, ne használjon újabb Cyltezo előretöltött fecskendőt! Szóljon az Önt kezelő egészségügyi szakembernek!

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Cyltezo 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban Adalimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy Betegkészenléti Kártyát is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Cyltezo alkalmazása előtt és a Cyltezo-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a Betegkészenléti Kártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cyltezo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cyltezo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Cyltezo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cyltezo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás

1. Milyen típusú gyógyszer a Cyltezo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cyltezo hatóanyaga az adalimumab, amely a szervezet immunrendszerére (védekező rendszerére) ható gyógyszer.

A Cyltezo az alábbiakban ismertetett gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis),
- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritis),
- Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitiszrel társult arthritis),
- A csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika),
- Spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis),
- Pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritis pszoriatika),
- Pikkelysömör (pszoriázis),
- Hidradenitisz szuppuratíva,
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség),
- Nem fertőzőes eredetű, kifekélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza),
- Nem fertőzőes eredetű uveitisz.

A Cyltezo hatóanyaga, az adalimumab, monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek meghatározott célmolekulákhoz kötődnek.

Az adalimumab célmolekulája a tumor nekrozis faktor (TNF α) nevű fehérje, amely a fent felsorolt gyulladásos megbetegedésekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A Cyltezo az TNF α -hoz kötődve csökkenti a gyulladásos folyamatot ezekben a betegségekben.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Cyltezo alkalmazható a felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére. Ha Ön középsúlyos, vagy súlyos aktív reumatoid arthritiszben szenved, először más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel, mint a metotrexát javasolt kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben javasolt a Cyltezo alkalmazása a reumatoid arthritisz kezelésére.

A Cyltezo-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritiszben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

A Cyltezo lelassíthatja a betegség okozta ízületi porc és csont károsodást és javítja a fizikai funkciót.

A Cyltezo-t általában metotrexáttal használják. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását nem tartja megfelelőnek, abban az esetben a Cyltezo önállóan alkalmazható.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz és entezitisszel társult arthritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás és az inak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegségei, amelyek először általában gyermekkorban jelentkeznek.

A Cyltezo alkalmazható 2 - 17 éves korban a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz) és 6 - 17 éves korban az inak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritisz) kezelésére. A betegek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (pl. metotrexátot) kaphatnak. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor a poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz és az entezitisszel társult arthritisz kezelésére Cyltezo-t adnak.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz) a gerincoszlop gyulladással járó betegsége.

A Cyltezo alkalmazható felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz) kezelésére. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) szenved, először egyéb gyógyszereket kap. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelő módon, abban az esetben a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentése érdekében Cyltezo-t fog kapni.

Arthritisz pszoriatika

Az arthritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely pikkelysömörrel társul.

A Cyltezo alkalmazható a felnőttkori arthritisz pszoriatika kezelésére. A Cyltezo lassíthatja az ízületekben a betegség által okozott porc és csontkárosodást, valamint javítja az ízületek működőképességét.

Pikkelysömör (pszoriázis) felnőtteknél és gyermekeknél

A plakkos pszoriázis egy gyulladásszerű bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kerges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körömöt is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termelődéséhez vezet.

A Cyltezo alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori pszoriázis kezelésére. A Cyltezo alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Hidradenitisz szuppuratíva felnőtteknél és serdülőknél

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy krónikus és gyakran fájdalmas, gyulladásszerű bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti góccok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, pl. a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Cyltezo hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és 12 év feletti serdülők kezelésére alkalmazható.

A Cyltezo csökkenti a csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Önnek először más gyógyszereket adhatnak. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Cyltezo-t fog kapni.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásszerű kórfolyamata.

Az adalimumab alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és a 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, akkor először Önt másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor Cyltezo-t kap a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásszerű betegsége.

A Cyltezo alkalmazható felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, akkor Önt először másfajta gyógyszerekkel kezdik el kezelni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor Cyltezo-t kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése céljából.

Felnőtt- és gyermekkori, nem fertőzőes eredetű uveitisz

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásszerű betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti. A Cyltezo ezt a gyulladást csökkenti.

A Cyltezo alkalmazható

- Felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfenéket érinti
- 2 évesnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet.

2. Tudnivalók a Cyltezo alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Cyltezo-t

- Ha Ön allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön súlyos fertőzésben szenved, beleértve a tuberkulózist (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közép- vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cyltezo alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakció

- Ha allergiás reakció lép fel Önnél olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne alkalmazza a Cyltezo-t és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzés

- A Cyltezo alkalmazása előtt, ha fertőzésben szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Cyltezo-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunista fertőzések (az immunrendszer legyengülése kapcsán jelentkező szokatlan fertőzések) és a szepszis (vérmérgezés). Ezek a fertőzések ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Cyltezo-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Tüdőgümőkór (tuberkulózis)

- Adalimumabbal kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Cyltezo-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A betegkészenléti kártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott. Ha a tuberkulózis tünetei (hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.

Utazás/visszatérő fertőzés

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis helyi, járványos betegségként előfordulnak.

- Tájékoztassa kezelőorvosát visszatérő fertőzésre utaló kórelőzményéről, vagy egyéb állapotáról, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.

Hepatitisz B vírus

- Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha ön hepatitisz B vírus (HBV)-hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A Cyltezo a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-fertőzést. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV-fertőzés ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

65 évesnél idősebb életkor

- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Cyltezo-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Cyltezo-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Cyltezo-kezelésben részesül. Kezelőorvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

A velőshüvely pusztulásával járó (demielinizációs) betegség

- Ha demielinizációs betegségben (az idegeket szigetelő réteget érintő betegség, például szklerózis multiplex) szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy a Cyltezo-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tünetek alakulnak ki Önnél, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltás

- A Cyltezo alkalmazása során betegségeket okozó baktériumok vagy vírusok legyengített, de élő formáit tartalmazó bizonyos védőoltások nem adhatóak, mivel fertőzést okozhatnak. Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával. Ajánlott, hogy – ha lehetséges –, a gyermekeknek az adalimumabkezelés megkezdése előtt adjanak be minden, életkor szerint járó tervezett védőoltást. Ha a terhessége alatt Cyltezo-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően körülbelül 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Cyltezo-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Enyhe szívelégtelenség esetén, a Cyltezo-kezelés során a szívelégtelenség állapotát kezelőorvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnél volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje kezelőorvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Cyltezo-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérséjtet, melyek legyőznék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Ha csillapíthatatlan láza van, vagy véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, értesítse kezelőorvosát.

Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.

Daganatos betegségek

- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF α -antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszert érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki. Amennyiben Cyltezo-t kap, kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprin, illetve merkaptopurin nevű gyógyszerekkel is kezelték. Közölje kezelőorvosával, ha a Cyltezo-val egyidejűleg azatioprint vagy merkaptopurint szed.
- Ezen kívül, nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha új sérült bőrterületek jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévő bőrjelenségek vagy sérült területek külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF α -antagonistával kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF α -antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Lupusz-szerű szindróma

- Ritka esetekben a Cyltezo lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű kiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást az Cyltezo alkalmazásának megkezdése előtt,
- Ne adjon Cyltezo-t 2 éves kor alatti, gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban szenvedő gyermekeknek.
- Ne alkalmazza a 40 mg-os előretöltött injekciós tollat, amennyiben 40 mg-tól eltérő adagok ajánlottak.

Egyéb gyógyszerek és a Cyltezo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Cyltezo együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), kortikoszteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-eket).

Cyltezo-val kezelték nem kaphatnak anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Cyltezo-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Cyltezo csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt adalimumab-kezelésben

részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, adalimumab-kezelésben nem részesült nőknél.

- Szoptatás alatt a Cyltezo alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Cyltezo-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Cyltezo-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cyltezo csak kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Cyltezo alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), továbbá látászavar is előfordulhat.

A fecskendő tűvédője latexet tartalmaz

A fecskendő kupakjának belső része (a tűvédő) természetes gumit (latexet) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciót okozhat a latexre túlérzékeny betegeknél.

A Cyltezo nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per 0,8 ml-es adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Cyltezo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Reumatoid artritiszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloartritiszben) és pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőttek

A készítmény szokásos adagja reumatoid artritiszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloartritiszben) és pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetenként egy adagban alkalmazva.

Reumatoid artritiszben a Cyltezo alkalmazása során a metotrexát kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Cyltezo önállóan alkalmazható.

Ha Önnek reumatoid artritisze van és a Cyltezo alkalmazása során nem kap metotrexát kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetenként 40 mg vagy kéthetenként 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában kapható. A Cyltezo nem adható be olyan gyermekeknek, akik számára 40 mg-nál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

A Cyltezo ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Az inak tapadási helyének gyulladással elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő gyermekek, serdülők és felnőttek

6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában kapható. A Cyltezo nem adható be olyan gyermekeknek, akik számára 40 mg-nál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek

A Cyltezo ajánlott adagja 40 mg minden második héten.

Pikkelysömörben szenvedő felnőttek

A pikkelysömörben szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve. A Cyltezo injekciót az kezelőorvos által meghatározott ideig kell alkalmazni. Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra növelheti az adagot.

Pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

4-17 éves kor közötti, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában kapható. A Cyltezo nem adható be olyan gyermekeknek, akik számára 40 mg-nál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

4-17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo ajánlott dózisa első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

A Cyltezo javasolt adagolása hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek kezdő kezelésére 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon beadva), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg dózissal folytassa a kezelőorvos utasításának megfelelően. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12–17 éves, legalább 30 kg-os serdülők

A Cyltezo ajánlott kezdő adagja 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ. Ha ez az adag nem fejt ki megfelelő hatást, kezelőorvosa megemelheti az adagot heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra.

Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegségben a szokásos adag először 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd 2 hét elteltével a továbbiakban 40 mg minden második héten. Ha gyorsabb hatás szükséges, akkor kezelőorvosa 160 mg-ra növelheti a kezdőadagot (ez esetben egy nap alatt négy 40 mg-os injekciót

kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek két 40 mg-os injekciót), majd két héttel később 80 mg-ot (két 40 mg-os injekció egy napon) adnak Önnek. A továbbiakban 40 mg Cyltezo-t kap minden második héten. Ha ez az adag nem fejt ki megfelelő hatást, kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

6-17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában kapható. A Cyltezo nem adható be olyan gyermekeknek, akik számára 40 mg-nál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

6-17 éves kor közötti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

Első alkalommal 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon), majd 2 héttel később 40 mg a szokásos adag. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermeke kezelőorvosa 160 mg kezdőadagot (egy nap alatt négy 40 mg-os injekció vagy két egymást követő napon napi két 40 mg-os injekció), majd 2 héttel később 80 mg-os (két 40 mg-os injekció egy napon) adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Ha ez az adag nem fejt ki megfelelő hatást, kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra is emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulcerózában a szokásos adag 160 mg (egy nap alatt négy 40 mg-os injekció, vagy két egymást követő napon napi két 40 mg-os injekció) a 0. héten, és 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon) a 2. héten, majd ezt követően 40 mg minden második héten. Ha ez az adag nem fejt ki megfelelő hatást, kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttek

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttenél a szokásos adag először 80 mg (két injekció egy napon), majd 1 héttel a kezdőadag után 40 mg minden második héten beadva. Addig kell folytatnia a Cyltezo beadását, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek adhatók a Cyltezo-val egyidejűleg. A Cyltezo önmagában is alkalmazható.

Krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő gyermekek és serdülők 2 éves kortól

2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo kizárólag 40 mg-os előretöltött fecskendő és előretöltött injekciós toll formájában kapható. A Cyltezo nem adható be olyan gyermekeknek, akik számára 40 mg-nál kisebb adagra volna szükség. Amennyiben ettől eltérő adagra van szükség, olyan egyéb adalimumab készítmények alkalmazhatók, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők

A Cyltezo szokásos adagja 40 mg minden második héten, metotrexáttal kombinálva.

Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő adagot is felírhat, melyet egy héttel a szokásos adagolás megkezdése előtt kell beadni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Cyltezo-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Cyltezo injekció beadásának módjára vonatkozó részletes utasítások a „Használati utasítás” című 7. pontban vannak megadva

Ha az előírtnál több Cyltezo-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Cyltezo-t, azonnal közölje ezt kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Őrizze meg a külső csomagolást vagy az üveget, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Cyltezo-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Cyltezo adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Cyltezo alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja a Cyltezo alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Cyltezo injekciót követő 4 hónapig vagy hosszabb idő elteltével is bekövetkezhetnek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos kiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, kezeken vagy lábakon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés;
- gyengeség vagy fáradtságérzés;
- köhögés;
- fülzúgás;
- zsibbadás;
- kettős látás;
- kar vagy lábgyengeség;
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket az adalimumab alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1-nél kialakuló) mellékhatások:

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve a fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló) mellékhatások:

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemiszervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfejét is);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny (alvadt vért tartalmazó tömör duzzanat);
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkiütés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;

- mellkasi fájdalom;
- vizenyő (folyadék felhalmozódása a szervezetben, ami az érintett szövetek vizenyős duzzanatát okozza);
- láz;
- a vérlemezkék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló) mellékhatások:

- opportunista fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák;
- beleértve a nyirokrendszer rákos megbetegedését (limfóma) és
- a bőrrák egyik típusát (melanóma);
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban a szarkoidózis nevű betegség formájában jelentkeznek);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- szélütés;
- ideg károsodása (neuropátia);
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- zsákyszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;
- epehólyag-gyulladás, epekövesség;
- zsírmáj (zsír felhalmozódása a májsejtekben);
- éjszakai izzadás;
- hegeképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló) mellékhatások:

- leukémia (fehérvérűség, a vérből képző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a szemhez futó látóideg gyulladása vagy Guillain-Barré-szindróma, egy olyan betegség, amely izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bél átlyukadása;

- májgyulladás;
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupuszerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása.

Az adalimumab alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki.

Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám;
- a vérsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós vizsgálati eredmény).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cyltezo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén/buborékcsoomagoláson/kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (pl. utazás alatt), úgy önmagában a Cyltezo előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy az injekciós tollat **14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először az injekciós tollat a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cyltezo?

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: nátrium-acetát-trihidrát, jégecet, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Cyltezo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cyltezo 40 mg oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban 40 mg adalimumabot tartalmazó, átlátszó vagy enyhén opaleszkáló, 0,8 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Cyltezo előretöltött injekciós toll fehér és zöld színű injekciós toll, szürke kupakkal, amelyben egy Cyltezo-t tartalmazó üvegfecskendő található. Az injekciós toll mindkét oldalán egy ablak foglal helyet, amelyen keresztül látható a fecskendőben levő Cyltezo-oldat.

A Cyltezo előretöltött injekciós toll 1, 2, 4 és 6 előretöltött injekciós tollat tartalmazó kiserelésben kapható. Az 1 előretöltött injekciós tollat tartalmazó kisereléshez 2 alkoholos törülköző tartozik (1 tartalék). A 2, 4 és 6 előretöltött injekciós tollat tartalmazó kiserelések mindegyike előretöltött injekciós tollanként 1 alkoholos törülközőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Cyltezo előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

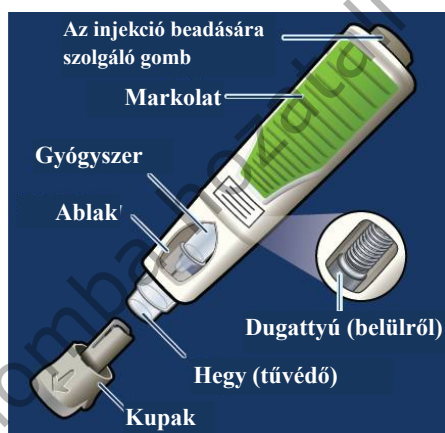
A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

7. Használati utasítás

- A következő utasítások ismertetik, hogyan kell az előretöltött injekciós toll használatával beadnia magának a Cyltezo-t szubkután injekcióban. Először figyelmesen olvassa végig az utasításokat, majd kövesse ezeket lépésről lépésre.
- Az öninjekciózás technikáját meg fogja Önnek tanítani kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész.
- **NE** próbálja meg beadni magának az injekciót, amíg nem biztos benne, hogy megértette, hogyan kell előkészíteni és beadni az injekciót.
- Megfelelő oktatás után az injekciót Ön is beadhatja magának, vagy beadhatja Önnek valaki más, például egy családtag vagy barát.
- Mindegyik előretöltött injekciós tollat csak egy injekció beadásához szabad használni.
- Gyermekektől elzárva tartandó!

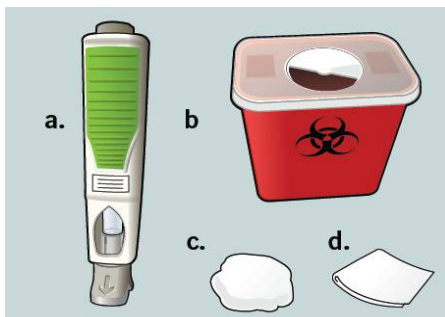
Cyltezo előretöltött injekciós toll.

A Cyltezo injekciós toll a gyógyszer előre meghatározott adagjának beadására alkalmas, egyszer használatos előretöltött injekciós toll.



- **KIZÁRÓLAG** közvetlenül az injekció beadása előtt vegye le a kupakot (6. lépés)!

1) Készítse elő a szükséges eszközöket



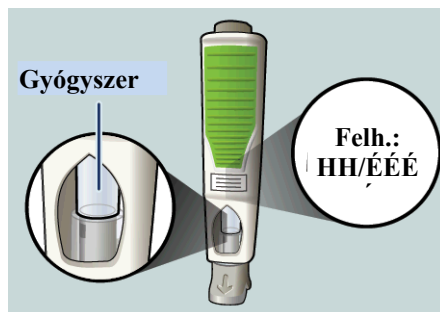
Készítse elő a szükséges eszközöket egy **tiszta, sík felületen:**

- Egy Cyltezo előretöltött injekciós toll, amelyet a hűtőszekrényből vett ki. **Várjon 30 percig**, hogy felmelegedhessen a gyógyszer. A hideg gyógyszer beadása kellemetlen lehet.
- Éles tárgyak gyűjtésére szolgáló tartály (nem tartalmazza a csomag)
- Vattacsomó vagy géz (nem tartalmazza a csomag)

d. Alkoholos törlőkendő

Amennyiben nem rendelkezik az összes felsorolt eszközzel, a továbblépés előtt beszéljen gyógyszerészeivel.

2) Vizsgálja meg az injekciós tollat



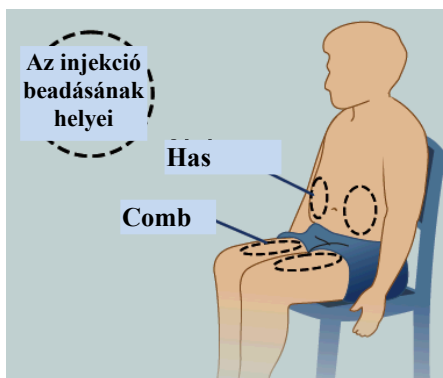
- Vizsgálja meg a Cyltezo injekciós tollat, a gyógyszert és ellenőrizze a lejárat dátumot.
- Egy vagy több légbuborék jelenléte a gyógyszerben normális jelenség.
- **NE** alkalmazza a Cyltezo injekciós tollat, amennyiben:
 - Lejárt az injekciós tollon vagy a dobozon feltüntetett felhasználhatóság
 - A gyógyszer zavaros, elszíneződött, megfagyott vagy ha szemcséket, részecskéket tartalmaz
 - Az injekciós toll töröttnek, sérültnek vagy szivárgónak tűnik
 - Már használták az injekciós tollat
 - Leejtették az injekciós tollat
 - Az injekciós tollat közvetlen napfényen hagyták

3) Mosson kezet



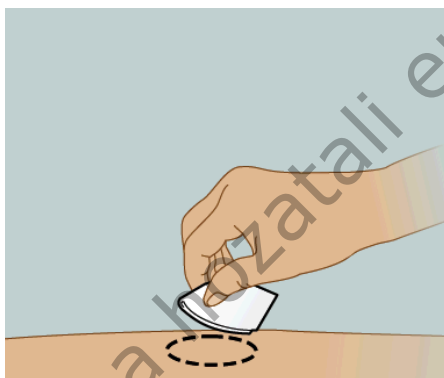
- Mosson kezet szappannal és vízzel, majd teljesen szárítsa meg a kezét.

4) Válassza ki az injekció beadási helyét



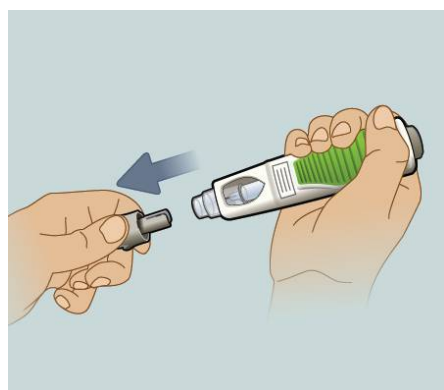
- Válasszon ki egy területet a **comb felső részén vagy a hasánál** (legalább 5 cm-re a köldöktől).
- Mindegyik injekciót máshova adja be, legalább 2,5 cm-re a korábbi helytől.
- Ne válasszon érzékeny, véraláfutásos vagy heges területet.
- Az injekciót ne adja be ruhán keresztül.

5) Tisztítsa meg az injekció beadási helyét



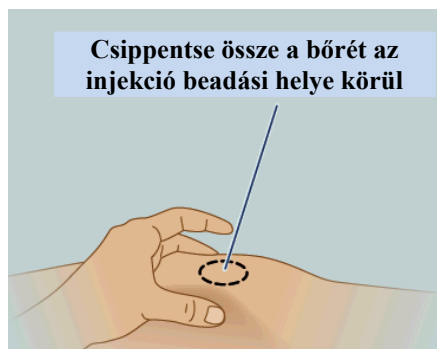
- Alkoholos törlőkendővel tisztítsa meg a kiválasztott beadási helyet.
- A tisztítás után az injekció beadásáig már ne érintse meg ezt a területet!

6) Távolítsa el a kupakot



- Egyenesen lehúзва vegye le a kupakot az injekciós tollról. Ne csavarja a kupakot. A kupak megcsavarása károsíthatja a tűt.
- Dobja a kupakot az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba.

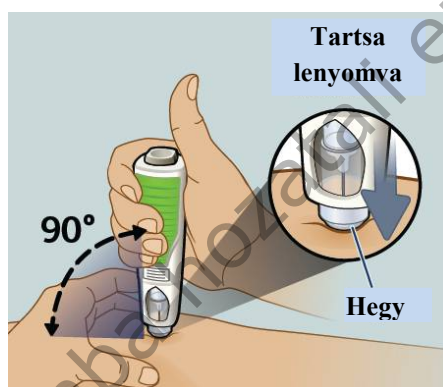
7) Csippentse össze a bőrét



- Óvatosan csippentse össze bőrét a megtisztított beadási hely körül, és tartsa határozottan. Az injekciót ebbe a megemelt bőrterületbe kell beadnia.
- Az injekció beadása előtt olvassa el a 8 A-C lépéseknél írtakat, hogy megfelelően adhassa be az adagot.

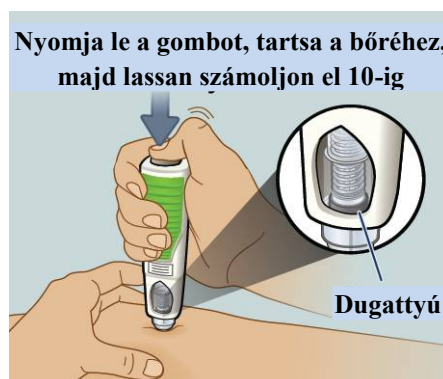
8) Az injekció beadása előtt olvassa el a 8 A-C lépéseknél írtakat, hogy megfelelően adhassa be az adagot.

A. Készüljön fel az adag beadásához



- Úgy tartsa a tűt, hogy az derékszöget (90 fokot) zárjon be az injekció beadási helyével. Törekedjen arra, hogy ne takarja el az ablakot a kezével.
- Nyomja a tű hegyét határozottan az injekció beadási helyéhez. Ekkor kiold az injekciót beadó gomb és az injekciós toll készen áll a használatra.

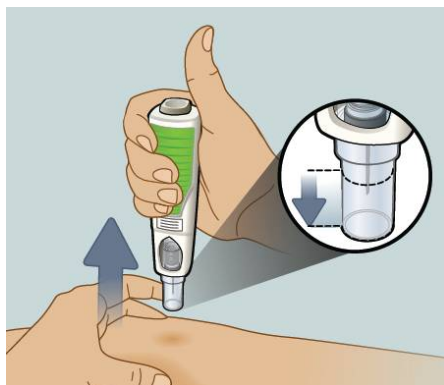
B. Adja be az adagot



- Adja be a **teljes adagot**:

- Nyomja le az injekció beadására szolgáló gombot (az injekció beadásának kezdetét egy kattánás jelzi) és továbbra is nyomja határozottan a bőréhez az injekciót tollat, közben **lassan számoljon el 10-ig**.
- Ne mozdítsa meg az injekciós tollat az injekció beadása közben.
- Mielőtt kihúzza az injekciós tollat a bőrből, ellenőrizze, hogy a teljes adagot beadta-e magának. Ha igen, akkor az ablakon benézve azt látja, hogy a dugattyú elérte az injekciós toll alját.

C. Húzza ki az injekciós tollat



- Húzza ki az injekciós tollat a bőrből. A tűvédő automatikusan rácsúszik a tűre és elfedi azt.
- Szükség esetén szorítson vattacsomót vagy gézt az injekció beadási helyére az esetleges vérzés megállítására.
- Ne dörzsölje meg az injekció beadási helyét.



9) Dobja ki az injekciós tollat



- Ne próbáljon meg újrahasznosítani egy használt Cyltezo injekciós tollat.
- Dobja az egész Cyltezo injekciós tollat éles tárgyak gyűjtésére szolgáló tartályba.
- Az éles tárgyak gyűjtésére szolgáló tartály mindig gyermekektől elzárva tartandó!

Ha valami baj történik az injekció beadása közben, ne használjon újabb Cyltezo injekciós tollat! Szóljon az Önt kezelő egészségügyi szakembernek!