

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá 0,8 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé 0,8 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry až mierne opalescenčný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Cyltezo je indikované v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorých odpoveď na liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie vrátane metotrexátu bola nedostatočná,
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej formy reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Cyltezo sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Podľa röntgenového vyšetrenia Cyltezo znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Adalimumab je v kombinácii s metotrexátom indikovaný na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jedno alebo

viac antireumatík modifikujúcich ochorenie (DMARD). Adalimumab sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

Adalimumab je indikovaný na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú (pozri časť 5.1).

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Cyltezo je indikované na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Cyltezo je indikované na liečbu dospelých pacientov s ťažkou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, ale s objektívnymi príznakmi zápalu so zvýšeným CRP a/alebo NMR, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidové protizápalové lieky alebo ich netolerujú.

Psoriatická artritída

Cyltezo je indikované na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie nebola dostatočná. Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje fyzickú funkciu.

Psoriáza

Cyltezo je indikované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Cyltezo je indikované na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Cyltezo je indikované na liečbu aktívnej stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú liečbu HS (pozri časti 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Cyltezo je indikované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidmi a/alebo imunosupresívami na túto liečbu neodpovedali, ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich zdravotne kontraindikovaná.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Cyltezo je indikované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu vrátane primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída

Cyltezo je indikované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA) nebola dostatočná, alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich zdravotne kontraindikovaná.

Uveitída

Cyltezo je indikované na liečbu neinfekčnej intermediárnej a posteriórnej uveitídy a panuveitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na kortikosteroidy nebola dostatočná, a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje šetrenie kortikosteroidmi alebo u ktorých liečba kortikosteroidmi nie je vhodná.

Uveitída u pediatrických pacientov

Cyltezo je indikované na liečbu chronickej neinfekčnej anteriórnej uveitídy u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú alebo u ktorých je konvenčná liečba nevhodná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Cyltezom má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Cyltezo indikované. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Cyltezom poradili s príslušným odborníkom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Cyltezom, sa má poskytnúť informačná kartička pacienta.

Po riadnom zaučení do injekčnej techniky si pacienti môžu Cyltezo podávať sami, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné, a ak je podľa potreby zaistená lekárska kontrola.

Počas liečby Cyltezom sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka Cylteza pre dospelých s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Cyltezom sa má pokračovať v liečbe metotrexátom.

Počas liečby Cyltezom sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových antiflogistík alebo analgetík. Kombinácie s antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede na Cyltezo 40 mg každý druhý týždeň, môže byť prospešné zvýšenie dávkovania na 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe sa má prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu

neodpovedá.

Prerušenie liečby

Môže byť potrebné prerušiť liečbu, napríklad pred chirurgickým zákrokom alebo v prípade výskytu závažnej infekcie.

Dostupné údaje naznačujú, že opätovné podanie adalimumabu po prerušení liečby na 70 dní alebo na dlhšie malo za následok rovnakú klinickú odpoveď a podobný bezpečnostný profil ako pred prerušením liečby.

Ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS a psoriatická artritída

Odporúčaná dávka Cylteza u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS a u pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe sa má prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedá.

Psoriáza

Odporúčaná dávka Cylteza u dospelých pacientov je úvodná dávka 80 mg podaných subkutánne, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky sa podáva 40 mg subkutánne každý druhý týždeň.

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na Cyltezo 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Výhody a riziká pokračujúcej liečby 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je potrebné starostlivo prehodnotiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou po zvýšení dávkovania (pozri časť 5.1). Ak sa dosiahne dostatočná odpoveď s dávkovaním 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň, dávkovanie môže byť následne znížené na 40 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa

Odporúčaný dávkovací režim Cylteza u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) je počiatočná dávka v 1. deň 160 mg (podávaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje 80 mg o dva týždne na 15. deň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). O dva týždne neskôr (29. deň) sa má pokračovať s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). V priebehu liečby Cyltezom môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Cyltezom používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12. týždni sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v priebehu tohto obdobia nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Cylteza 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je možné obnoviť (pozri časť 5.1).

Prínosy a riziká pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Cylteza u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v 0. týždni a potom nasleduje 40 mg v 2. týždni. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v 0. týždni (dávka podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg v 2. týždni (dávka podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň).

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň podaná subkutánnou injekciou. Cyltezo sa môže znova podať aj v takom prípade, ak pacient ukončil liečbu Cyltezom a prejavy a príznaky choroby sa znova objavila. Je málo skúseností s opätovným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku Cylteza 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Cylteza každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4. týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Ulcerózna kolitída

Odporúčaná úvodná dávka Cylteza u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou je 160 mg v 0. týždni (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg v 2. týždni (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Po úvodnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánne.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku Cylteza 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Cylteza každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 2 – 8 týždňov liečby. V liečbe Cyltezom sa nemá pokračovať u pacientov, ktorí počas tohto obdobia neodpovedajú na liečbu.

Uveitída

Odporúčaná dávka Cylteza u dospelých pacientov s uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Skúsenosti so začatím liečby samotným adalimumabom sú obmedzené. Liečbu Cyltezom možno začať v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo s inými nebiologickými imunomodulačnými liekmi. Dávku súbežne podávaných kortikosteroidov možno začať znižovať v súlade s klinickou praxou po uplynutí dvoch týždňov od začatia liečby Cyltezom.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab nebol študovaný v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania na dávkovanie.

Pediatrická populácia

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera. Cyltezo nie je možné podávať pediatrickým pacientom, ktorí vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov:

Odporúčaná dávka adalimumabu u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Cyltezo sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 1: Dávkovanie Cylteza u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
10 kg až < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

- Neaplikovateľné. Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky/naplneného pera.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Použitie adalimumabu sa netýka pacientov vo veku menej ako 2 roky pre túto indikáciu.

Artritída spojená s entezitídou:

Odporúčaná dávka Cylteza u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku od 6 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 2). Cyltezo sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 2: Dávkovanie Cylteza u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

- Neaplikovateľné. Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky/naplneného pera.

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Cylteza u pacientov s ložiskovou psoriázou vo veku od 4 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 3). Cyltezo sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 3: Dávkovanie Cylteza u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	-
≥ 30 kg	Úvodná dávka 40 mg, potom nasleduje 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky

- Neaplikovateľné. Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky/naplneného pera.

Ak je indikovaná opätovná liečba adalimumabom, treba dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

Bezpečnosť adalimumabu u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou bola hodnotená v priemere počas 13 mesiacov.

Použitie adalimumabu sa netýka detí vo veku menej ako 4 roky pre túto indikáciu.

Hidradenitis suppurativa u dospelých (vo veku od 12 rokov, s hmotnosťou aspoň 30 kg)

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania s adalimumabom u dospelých pacientov s HS. Dávkovanie adalimumabu u týchto pacientov sa stanovilo na základe farmakokinetického modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka Cylteza je 80 mg v 0. týždni, po ktorej nasleduje dávka 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa, podávaná subkutánnou injekciou.

U dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Cylteza 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

V priebehu liečby Cyltezom môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Cyltezom používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12. týždni sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v priebehu tohto obdobia nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Cylteza je možné podľa potreby znovu zaviesť.

Prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri údaje o dospelých pacientoch v časti 5.1).

Použitie adalimumabu sa netýka detí vo veku menej ako 12 rokov pre túto indikáciu.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Cylteza u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 4). Cyltezo sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 4: Dávkovanie Cylteza u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka počnúc týždňom 4
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2 <p>V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke môžu byť použité nasledujúce dávky:</p> <ul style="list-style-type: none">160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2	40 mg každý druhý týždeň

- Neaplikovateľné. Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky/naplneného pera.

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania:

- < 40 kg: Neaplikovateľné. Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky/naplneného pera.
- ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do 12. týždňa, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Uveitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Cylteza u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 5). Cyltezo sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

V prípade uveitídy u pediatrických pacientov nie sú žiadne skúsenosti s liečbou adalimumabom bez súbežnej liečby metotrexátom.

Tabuľka 5: Dávkovanie Cylteza u pediatrických pacientov s uveitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom

- Neaplikovateľné. Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky/naplneného pera.

Keď sa liečba adalimumabom začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg u pacientov < 30 kg alebo 80 mg u pacientov ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky adalimumabu u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 2 roky.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu u detí vo veku 4 – 17 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Použitie adalimumabu sa netýka detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Použitie adalimumabu sa netýka pediatrickej populácie pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

Spôsob podávania

Cyltezo sa podáva subkutánnou injekciou. Úplný návod na použitie je dodaný v písomnej informácii. Pre pacientov, ktorým sa má podať menšia ako celá 40 mg dávka, nie je k dispozícii pediatrické balenie.

Pre pacientov, ktorým sa má podať celá 40 mg dávka, je k dispozícii 40 mg naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

S cieľom zlepšiť sledovateľnosť biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred liečbou Cyltezom, počas nej a po jej ukončení. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Cyltezom sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli exponovaní tuberkulóze, a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza, je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a prínos liečby Cyltezom (pozri *Iné oportúnne infekcie*).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Cyltezom objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a podstúpiť kompletne diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie Cylteza sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Cylteza u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo so základnými ochoreniami, ktoré predisponujú

k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby.

Ťažké infekcie

Ťažké infekcie vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami, ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza, boli hlásené u pacientov používajúcich adalimumab.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických skúšaníach zahŕňajú pneumóniu, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

Tuberkulóza

Tuberkulóza vrátane reaktívácie a nového nástupu tuberkulózy bola hlásená u pacientov liečených adalimumabom. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t. j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Cyltezom musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skriningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka) (môžu sa uplatniť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do informačnej kartičky pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Cyltezom sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých ďalej opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Cyltezom začať vhodná antituberkulózná preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použitie antituberkulózneho liečby pre začatím podávania Cylteza sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu aj napriek negatívnejmu testu na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulózneho liečbe sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady reaktívácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Cyltezom alebo po jej ukončení objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

Iné oportúnné infekcie

U pacientov používajúcich adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonistu TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie Cylteza sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s odborníkom na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov používajúcich antagonisty TNF vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t. j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Cyltezom sa pacienti majú vyšetriť na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Cyltezom, sa majú podrobne sledovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po jej ukončení. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Cylteza a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF vrátane adalimumabu bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú postupovať opatrne pri zvažovaní použitia Cylteza u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Cyltezom. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa majú pred začatím liečby Cyltezom a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenia na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s adalimumabom boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie spojené s adalimumabom. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu Cyltezom a začať príslušnú liečbu.

Citlivosť na suchú prírodnú gumu/latex

Vnútorná časť krytu injekčnej striekačky (kryt ihly) obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže vyvolať závažné alergické reakcie.

Imunosupresia

V štúdií so 64 pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, NK-buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít vrátane lymfómov v porovnaní

s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingovom období boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené základné riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov nie je možné u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčiť prípadné riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít.

Malignity vrátane fatálnych boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového obdobia antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov) vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov išlo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-bunkových lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súčasne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a Cyltezom. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Cyltezom nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie zahŕňajúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo liečbou adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Cyltezom u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred liečbou Cyltezom a počas nej. U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane adalimumabu bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) sa hlásilo viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná opatrnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity v dôsledku silného fajčenia.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje zvýšené riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), prípadne u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, sa majú v pravidelných intervaloch vyšetrovať na výskyt dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu pred začatím liečby a počas priebehu ich ochorenia. Toto vyšetrenie má v súlade s miestnymi požiadavkami zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane medicínsky významnej cytopénie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Cyltezo musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Cyltezom.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdií s 226 dospelými jedincami s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebo. K dispozícii nie sú žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, aby sa podľa možnosti aktualizovali všetky imunizácie pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby adalimumabom.

Pacientov používajúcich Cyltezo je možné súčasne očkovať s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku adalimumabu, sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdií s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené aj prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Cyltezo použiť s opatrnosťou. Cyltezo je kontraindikované pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Cyltezom prerušiť.

Autoimunitné procesy

Liečba Cyltezom môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby Cyltezom na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta v dôsledku liečby Cyltezom rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Cyltezo ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie biologických DMARD alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, ďalšieho antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry. (Pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie adalimumabu a iných biologických DMARD (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. (Pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Cyltezo a vyžaduje chirurgický zákrok, sa pre infekcie musí dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich adalimumab a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii len obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Nedostatočná odpoveď pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že adalimumab nezhoršuje ani nespôsobuje striktúry.

Starší pacienti

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení adalimumabom, bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich boli smrteľné. Pri liečbe starších pacientov treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Adalimumab sa študoval u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených adalimumabom v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia Cylteza a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARD alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia Cylteza a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARD alebo antagonistov TNF“).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Cylteza.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2 100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1 500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery malformácie u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31, 95 % CI 0,38 - 4,52) 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14, 95 % CI 0,31 - 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 - 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a vážne alebo oportúnne infekcie a neboli hlásené žiadne mŕtvonarodené deti alebo malignity. Interpretácia údajov môže byť ovplyvnená metodologickými obmedzeniami štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného charakteru štúdie.

V štúdiách vývojovej toxicity uskutočnených na opiciach neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o postnatálnej toxicite adalimumabu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab podávaný počas gravidity môže vzhľadom na inhibíciu TNF α ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku Cylteza sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii Cylteza podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že adalimumab sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, adalimumab prítomný v materskom mlieku je v koncentráciách 0,1 % až 1 % zo sérovej hladiny matky. Perorálne podávané proteínový imunoglobulín G prechádzajú proteolýzou v čreve a majú zlú biologickú dostupnosť. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že Cyltezo sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cyltezo môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Cylteza sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, s hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov používajúcich adalimumab a 3 801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito zaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií, bol 5,9 % u pacientov liečených adalimumabom a 5,4 % u pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest a sinusitída), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

Pri adalimumabe boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je napr. adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu proti infekciám a nádorovým ochoreniam.

Pri použití adalimumabu boli hlásené aj fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopenie, aplastickej anémie, centrálne a periférne prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, stavov podobných lupusu a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti boli nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobné vo frekvencii a v type tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 6 nižšie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 6: Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), mykotické infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a systémovej infekcie <i>Mycobacterium avium</i>), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹⁾

Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	leukémia ¹⁾
	Neznáme	hepatosplenický T-bunkový lymfóm ¹⁾ , karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože) ¹⁾
Poruchy krvi a lymfatického systému*	Veľmi časté	leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy), anémia
	Časté	leukocytóza, trombocytopénia
	Menej časté	idiopatická trombocytopenická purpura
	Zriedkavé	pancytopénia
Poruchy imunitného systému*	Časté	hypersenzitivita, alergie (vrátane sezónnej alergie)
	Menej časté	sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitída
	Zriedkavé	anafylaxia ¹⁾
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny sodíka v krvi, hypokalciémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového	Veľmi časté	bolesť hlavy

systému*	Časté	parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	cerebrovaskulárna príhoda ¹⁾ , tremor, neuropatia
	Zriedkavé	sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillainov-Barrého syndróm) ¹⁾
Poruchy oka	Časté	poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	závraty
	Menej časté	strata sluchu, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	tachykardia
	Menej časté	infarkt myokardu ¹⁾ , arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie
	Zriedkavé	zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm
	Menej časté	aneurizma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	pľúcna embólia ¹⁾ , intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok ¹⁾
	Zriedkavé	pľúcna fibróza ¹⁾
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	bolesť brucha, nauzea a vracanie

	Časté	gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	intestinálna perforácia ¹⁾
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	zvýšenie hladín pečeneých enzýmov
	Menej časté	zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi,
	Zriedkavé	hepatitída, reaktivácia hepatitídy B ¹⁾ , autoimunitná hepatitída ¹⁾
	Neznáme	zlyhanie pečene ¹⁾
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy) ¹⁾ , žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia ¹⁾ , svrbenie ¹⁾
	Menej časté	nočné potenie, jazvy
	Zriedkavé	multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kutánná vaskulitída ¹⁾ , lichenoidná kožná reakcia ¹⁾
	Neznáme	zhoršenie príznakov dermatomyozitídy ¹⁾
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	bolesť kostrových svalov
	Časté	svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus

	Zriedkavé	syndróm podobný lupusu ¹⁾
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	poškodenie obličiek, hematúria
	Menej časté	noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	bolesť na hrudníku, opuch, horúčka ¹⁾⁾
	Menej časté	zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojreťazcovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	zhoršené hojenie

* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8

** vrátane otvorených rozšírených klinických skúšaní

¹⁾ vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostný profil u pacientov s HS liečených adalimumabom jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Uveitída

Bezpečnostný profil u pacientov s uveitídou liečených adalimumabom každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách s dospelými a deťmi sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola. Reakcie v mieste podania injekcie všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách sa u dospelých a u detí liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo

a účinná kontrola, vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

Výskyt závažných infekcií bol 0,04 prípadu na pacienta za rok u pacientov liečených adalimumabom a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s adalimumabom u dospelých a pediatrických pacientov sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekciách (napr. diseminovaná alebo extrapulmonálna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V klinických skúšaní s adalimumabom v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou) neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientoroka pozorované žiadne malignity. Navyše sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientoroka v štúdiách s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní adalimumabu u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientoroka žiadne malignity. V klinickom skúšaní s adalimumabom v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní adalimumabu trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 pacientorokov medzi 5 291 pacientmi liečenými adalimumabom v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 pacientorokov medzi 3 444 kontrolnými pacientmi (medián dĺžky trvania liečby bol 4,0 mesiaca u pacientov s adalimumabom a 3,8 mesiaca v kontrolnej skupine pacientov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamózne bunkové karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené rozšírené štúdie s mediánom doby trvania približne 3,3 roka zahŕňajúce 6 427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít iných ako lymfóm a nemelanómový druh rakoviny kože je približne 8,5 na 1 000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1 000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1 000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady

hepatosplenického T-bunkového lymfómu (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I – V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u 2 z 3 441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna nefritída ani symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Porucha funkcie pečene a žľazových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a so psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov došlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal* – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, došlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenie hladiny ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytlo v skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov došlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V štúdiu fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po úvodnej liečbe, upravenej podľa telesnej hmotnosti a trvajúcej až 52 týždňov, došlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 na začiatku liečby dostávali súbežne imunosupresíva.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 24 týždňov došlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s adalimumabom (úvodné dávky 160 mg v 0. týždni a 80 mg v 2. týždni, potom 40 mg každý týždeň od 4. týždňa) u pacientov s hidradenitis suppurativa s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 16 týždňov došlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v 0. týždni, potom 40 mg každé dva týždne od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a u 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Pri všetkých indikáciách v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Aj po uvedení na trh boli však u pacientov liečených adalimumabom hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene ako hepatitída vrátane autoimunitnej hepatitídy, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene.

Súbežná liečba s azatioprinom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich s vážnymi infekciami pri kombinácii adalimumabu a azatioprinu/6-merkaptopurínu v porovnaní so samotným adalimumabom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF α).
ATC kód: L04AB04

Cyltezo je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 a p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC₅₀ 10,1 - 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe adalimumabom pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní adalimumabu sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval po liečbe adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a hidradenitis suppurativa. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v hrubom čreve, vrátane významného zníženia expresie TNF α . Endoskopické štúdie na intestinálnej sliznici preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Adalimumab bol hodnotený u viac ako 3 000 pacientov vo všetkých klinických štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

V RA štúdii I sa hodnotilo 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 až 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg adalimumabu alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného antireumatického lieku modifikujúceho ochorenie.

V RA štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou vo veku ≥ 18 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach 12,5 až 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba každý týždeň počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týždeň až po dobu 10 rokov.

V RA štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou vo veku ≥ 18 rokov. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahŕňajú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg adalimumabu alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň v kombinovanej liečbe s metotrexátom, 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov pri reumatoidnej artritíde počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgeny). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

Percento pacientov liečených adalimumabom, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)

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

^a RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch

^b 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

^{**}p < 0,01; adalimumab *versus* placebo

V RA štúdiách I – IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdii III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odpoveďou udržala odpoveď pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR 70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených adalimumabom spolu so štandardnou liečbou štatisticky významne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou (p < 0,001).

V RA štúdiách I – IV dosiahli pacienti liečení adalimumabom štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom, a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: ACR odpoveď v RA štúdií V (percento pacientov)

Odpoveď	MTX n = 25 7	Adalimumab n = 274	Adalimumab/ MTX n = 268	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
ACR 20						
52. týždeň	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. týždeň	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. týždeň	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. týždeň	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. týždeň	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. týždeň	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

a Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

b Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

c Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

V predĺženej otvorenej RA štúdií V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ($p < 0,001$) a adalimumabom ($p < 0,001$) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ($p = 0,447$).

Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

Rádiografická odpoveď

V RA štúdií III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených adalimumabom/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených

metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 9).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie rýchlosti progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

Tabuľka 9: Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdii III

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

^a metotrexát

^b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny

V RA štúdii V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10: Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdii V

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab/M TX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	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 skóre	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

^b Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

^c Hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote $\leq 0,5$) významne vyššie pri kombinovanej terapii adalimumab/metotrexát (63,8 % a 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 % a 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapiou adalimumabom (50,7 %, $p < 0,002$ a 44,5 %, $p < 0,001$).

V otvorenej predĺženej štúdii RA V bola priemerná zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 %, v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom neschopnosti pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ). Tento parameter bol v RA štúdii III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. Pri všetkých dávkach/schémach podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu neschopnosti HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (*Short Form Health Survey* – SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (*Physical Component Summary* – PCS), ako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých sa posudzovala únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – FACIT).

Väčšina jedincov, ktorí dosiahli zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III a ktorí pokračovali v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do 520. týždňa (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do 156. týždňa (36 mesiacov) a počas tejto doby pretrvávalo.

V RA štúdii V index neschopnosti HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázali väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v 52. týždni a zostali väčšie až do 104. týždňa. 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú rozšírenú štúdiu, si počas 10 rokov liečby zachovalo zlepšenie telesných funkcií.

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy, ktoré mali rôzne typy vzplanutia JIA (najčastejšie polyartritídu s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom alebo rozšírenú oligoartritídu).

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 – 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexátom) alebo neliečení MTX. Pacienti v skupine neliečených MTX neboli nikdy MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním skúšaného lieku. Pacienti ostávali na stabilných dávkach NSAID a/alebo prednizónu ($\leq 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/kg). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 11 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 11: Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú dostávali vo fáze OL LI

Veková skupina	Počet pacientov na vstupe n (%)	Minimálna, stredná a maximálna dávka
4 až 7 rokov	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 rokov	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 rokov	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, ktorí v 16. týždni vykazovali odpoveď Pediatric ACR 30, boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg, alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívne kĺby a zlepšenie najviac 1 zo 6 kritérií o ≥ 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do otvorenej predĺženej fázy.

Tabuľka 12: Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdií

Skupina	MTX		Bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždňov				
Ped ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	adalimumab/ MTX (N = 38)	placebo/ MTX (N = 37)	adalimumab (N = 30)	placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. týždňa ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medián času do vzplanutia ochorenia	> 32 týždňov	20 týždňov	> 32 týždňov	14 týždňov

^a Odpovede Ped ACR30/50/70 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR30/50/70/90 až počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumab a MTX v porovnaní so samotným adalimumabom. Berúc do úvahy tieto údaje, Cyltezo sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie ako monoterapia u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili v otvorenej multicentrickej štúdii u 32 detí (vo veku 2 – < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali 24 mg adalimumabu/m² telesného povrchu (*Body Surface Area*, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. a 24. týždni bola odpoveď PedACR30 93,5 % a 90,0 %.

Pomer subjektov s PedACR50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % a 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Medzi tými, ktorí odpovedali (Pediatric ACR 30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa odpoveď Pediatric ACR 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m² BSA až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placebo každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (*open-label* – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o –62,6 % (medián percentuálnej zmeny –88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s –11,6 % (medián percentuálnej zmeny –50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu OL fázy až do 156. týždňa u 26 z 31 (84 %) pacientov v skupine liečenej adalimumabom, ktorí zostali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (TJC), počet opuchnutých kĺbov (SJC), odpoveď Pediatric ACR 50 a odpoveď Pediatric ACR 70.

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

V dvoch randomizovaných 24 týždňových, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)]) vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie adalimumabu v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 393 pacientov, ktorí neodpovedali dostatočne na konvenčnú liečbu. Sedemdesiatdeväť (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podával adalimumab 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n = 215, 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v 12., 16. alebo 20. týždni, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za pacientov bez odpovede.

Vo väčšej AS štúdii I s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Významná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v 2. týždni a pretrvávala počas 24 týždňov (tabuľka 13).

Tabuľka 13: Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdii – Štúdia I Redukcia prejavov a príznakov

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

***, ** Štatisticky významné v rozsahu $p < 0,001$; $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom v 2., 12. a 24. týždni

a. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*

b. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

Pacienti liečení adalimumabom vykazovali významne vyššie zlepšenie v 12. týždni, ktoré pretrvávalo do 24. týždňa tak podľa dotazníka SF36, ako aj podľa dotazníka *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL – dotazník kvality života s ankylozujúcou spondylitídou).

Podobné trendy (ale nie štatisticky významné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdii II u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou (nr-axSpA). Štúdia nr-axSpA I hodnotila pacientov s aktívnou nr-axSpA. Štúdia nr-axSpA II bola štúdia s vysadením liečby u pacientov s aktívnou nr-axSpA, ktorí dosiahli remisiu počas otvorenej liečby adalimumabom.

Štúdia nr-axSpA I

V štúdii nr-axSpA I sa adalimumab 40 mg, podávaný každý druhý týždeň, hodnotil u 185 pacientov v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s pacientmi s aktívnou nr-axSpA (priemerné východiskové skóre aktivity ochorenia [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)]) bolo 6,4 u pacientov liečených adalimumabom a 6,5 u pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 1 NSAID, netolerovali ≥ 1 NSAID alebo boli u nich NSAID kontraindikované.

Tridsaťtri (18 %) pacientov bolo súbežne liečených antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie, a 146 (79 %) pacientov s NSAID na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza, v ktorej dostávali pacienti adalimumab 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov. Výsledky v 12. týždni ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov nr-axSpA u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 14).

Tabuľka 14: Účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii nr-axSpA I

Dvojito zaslepená Odpoveď v 12. týždni	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS čiastočná remisia	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktívna choroba	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h NMR krížovodriekové kĺby ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC NMR chrbtica ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d priemerná zmena od východiskovej hodnoty

^e n = 91 placebo a n = 87 adalimumab

^f CRP test s vysokou citlivosťou (mg/l)

^g n = 73 placebo a n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo a adalimumab

^j n = 82 placebo a n = 85 adalimumab

***, **, * štatisticky významné pri p < 0,001; < 0,01, resp. < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom.

V otvorenom predĺžení skúšania sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe adalimumabom do 156. týždňa.

Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu krížovodriekových kĺbov aj chrbtice meraného testom hs-CRP a MR sa u pacientov liečených adalimumabom udržalo do 156. a 104. týždňa, v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené pomocou dotazníkov HAQ-S a SF-36. Adalimumab preukázal štatisticky významne väčšie zlepšenie v celkovom skóre v HAQ-S a v skóre fyzickej zložky (*Physical Component Score*, PCS) v SF-36 od začiatku do 12. týždňa v porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a fyzickými funkciami sa udržalo v priebehu otvoreného predĺženia štúdie až do 156. týždňa.

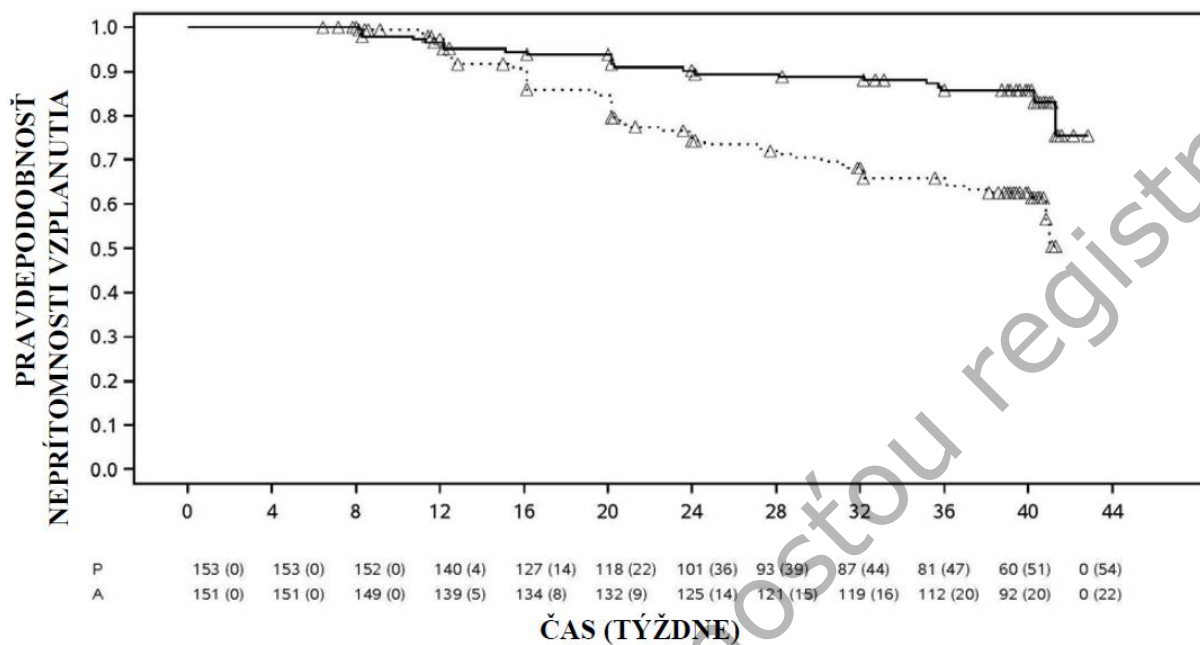
Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (every other week – eow) počas 28 týždňov. Títo pacienti mali aj objektívny dôkaz o zápale krížovodriekových kĺbov alebo chrbtice získaný pomocou MRI alebo na základe zvýšenej hladiny hs-CRP. Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu počas najmenej 12 týždňov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v týždňoch 16, 20, 24 a 28) počas otvoreného obdobia, boli následne randomizovaní na pokračovanie liečby 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (every other week – eow) (N = 152) alebo na podávanie placeba (N = 153) počas ďalších 40 týždňov v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom období (celkové trvanie štúdie 68 týždňov). Pacienti, u ktorých došlo počas dvojito zaslepeného obdobia k vzplanutiu, mali dovolenú záchrannú liečbu 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (every other week – eow) počas najmenej 12 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov bez vzplanutia do týždňa 68 štúdie. Vzplanutie bolo definované ako ASDAS $\geq 2,1$ pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách

v rozmedzí štyroch týždňov. Väčší podiel pacientov používajúcich adalimumab nezaznamenal počas dvojito zaslepeného obdobia žiadne vzplanutie ochorenia v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (70,4 % vs 47,1 %, $p < 0,001$) (obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do vzplanutia ochorenia v štúdiu nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)); A = adalimumab (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)).

Spomedzi 68 pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu v skupine pridelennej na vysadenie liečby, 65 pacientov dokončilo 12 týždňov záchrannnej liečby adalimumabom, z ktorých 37 (56,9 %) opäť dosiahlo remisiu (ASDAS < 1,3) po 12 týždňoch opätovného začiatku otvorenej liečby.

Do týždňa 68 pacienti, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu adalimumabom, vykazovali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA v porovnaní s pacientmi pridelenými na vysadenie liečby počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie (tabuľka 15).

Tabuľka 15: Účinnosť v placebom kontrolovanom období štúdiu nr-axSpA II

Dvojito zaslepená odpoveď v týždni 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a Čiastočná remisia	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c Neaktívne ochorenie	33,3 %	57,2 %***
Čiastočné vzplanutie ^d	64,1 %	40,8 %***

^a Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídy.

^b Východisková hodnota je definovaná ako východisková hodnota otvorenej fázy, keď majú pacienti aktívne ochorenie.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

^d Čiastočné vzplanutie je definované ASDAS $\geq 1,3$, ale < 2,1 počas 2 po sebe idúcich návštev.

***, ** Štatisticky významné pri $p < 0,001$ resp. $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom.

Psoriatická artritída

Adalimumab 40 mg, podávaný každý druhý týždeň, bol študovaný u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, PsA štúdiách I a II. V PsA štúdii I trvajúcej 24 týždňov bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdii II trvajúcej 12 týždňov bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD. Po ukončení oboch štúdií bolo 383 pacientov vybraných do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa pacientom podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov so psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti adalimumabu u týchto pacientov.

Tabuľka 16: ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou (percento pacientov)

Odpoveď	PsA štúdia I		PsA štúdia II	
	placebo N = 162	adalimumab N = 151	placebo N = 49	adalimumab N = 51
ACR 20				
12. týždeň	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. týždeň	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
12. týždeň	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. týždeň	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
12. týždeň	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. týždeň	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** p < 0,001 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

* p < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

N/A neaplikovateľné

ACR odpovede v PsA štúdii I boli podobné pri súbežnom podávaní metotrexátu aj bez neho. V otvorenej rozšírenej štúdii pretrvávali odpovede ACR až 136 týždňov.

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a nôh sa urobili na začiatku a v 24. týždni počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podával adalimumab alebo placebo, a v 48. týždni, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podával adalimumab. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným na reumatoidnú artritídu).

Liečba adalimumabom znížila v porovnaní s placebom rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, na základe hodnotenia zmeny východiskových hodnôt mTSS (priemer \pm SD) $0,8 \pm 2,5$ v skupine s placebom (v 24. týždni) oproti $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) v skupine s adalimumabom (v 48. týždni).

Z pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po 48. týždeň ($n = 102$), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby. Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v 24. týždni u pacientov liečených adalimumabom štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do 136. týždňa.

Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % BSA a index plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. Sedemdesiattri percent pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1 212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli odpoveď aspoň PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v 33. týždni udržali odpoveď \geq PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podávanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (*Physician's Global Assessment*, PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg, alebo dostali úvodnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX a ktorí v 8. a/alebo 12. týždni mali odpoveď \geq PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“ (< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v 16. týždni odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 17 a 18).

Tabuľka 17: Štúdia I so psoriázou (REVEAL) – Účinnosť v 16. týždni

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

^a. Percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota.

^b. $p < 0,001$, adalimumab *versus* placebo

Tabuľka 18: Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) – Účinnosť v 16. týždni

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň 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: čisté/minimálne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

a. $p < 0,001$ adalimumab *versus* placebo

b. $p < 0,001$ adalimumab *versus* metotrexát

c. $p < 0,01$ adalimumab *versus* placebo

d. $p < 0,05$ adalimumab *versus* metotrexát

V štúdiu I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v 33. týždni boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo dostatočnú odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, $p < 0,001$ (skóre PASI po 33. týždni a v 52. týždni alebo pred ním vyústilo do odpovede $< \text{PASI } 50$ v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6-bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s 33. týždňom). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť dostatočne odpovedať a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdiu I so psoriázou a v liečbe adalimumabom pokračovali v otvorenom rozšírenom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze, kde sa všetci pacienti vylúčili zo skúšania pre nežiaduce udalosti alebo nedostatočnú účinnosť a tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 69,6 % pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 55,7 % pacientov.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe hodnotilo celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažkú psoriázu“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili opätovnej liečby, malo po 16 týždňoch opätovnej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (u 69,1 % [123/178] pacientov došlo k relapsu a 88,8 % [95/107] bolo bez relapsu počas vysadenia liečby). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

Pri hodnotení indexu DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) sa v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom preukázali významné zlepšenia v 16. týždni (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skóre SF-36 v porovnaní s placebom v štúdiu I boli tiež významné.

V otvorenej rozšírenej štúdiu u pacientov, ktorých dávka bola v dôsledku odpovede PASI pod 50 % zvýšená zo 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo odpoveď PASI 75 v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky významne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, $p < 0,001$).

v uvedenom poradí [$p = 0,014$]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (*Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (*Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI)) (pozri tabuľku 19). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože ($BSA \geq 10\%$ (60 % pacientov) a $BSA < 10\%$ a $\geq 5\%$ (40 % pacientov)).

Tabuľka 19: Účinnosť v štúdii IV so psoriázou v 16., 26. a 52. týždni

Koncový ukazovateľ	16. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň Otvorená fáza liečby
	placebo N = 108	adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	placebo N = 108	adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisté/minimálne a ≥ 2 stupne zlepšenia (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, adalimumab <i>versus</i> placebo					

Pacienti liečení adalimumabom preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) v porovnaní s placebom.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami $PGA \geq 4$ alebo postihnutím $> 20\%$ BSA alebo postihnutím $> 10\%$ BSA s veľmi hrubými léziami alebo $PASI \geq 20$ alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg); 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexát 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V 16. týždni malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 0,8 mg/kg pozitívnu reakciu, pokiaľ ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň alebo MTX.

Tabuľka 20: Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v 16. týždni

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

^{a.} MTX = metotrexát

^{b.} p = 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

^{c.} p = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, boli vysadení z liečby po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň počas ďalších 16 týždňov a miera odpovede pozorovaná pri opakovanej liečbe bola podobná ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: odpoveď PASI 75 malo 78,9 % (15 z 19 subjektov) a PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 52,6 % (10 z 19 subjektov).

V otvorenom období štúdie boli odpovede PASI 75 a PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke zachované až počas ďalších 52 týždňov bez nových zistení týkajúcich sa bezpečnosti.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdii u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa (HS), ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď na aspoň 3-mesačnú skúšobnú systémovú antibiotickú terapiu. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

V štúdii HS-I (PIONEER I) sa hodnotilo 307 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v 0. týždni, 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. Súčasné používanie antibiotík v priebehu štúdie nebolo dovolené. Po 12 týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli vo fáze B znova randomizovaní do 1 z 3 liečebných skupín (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli vo fáze A randomizovaní do skupiny s placebom, vo fáze B dostávali adalimumab 40 mg každý týždeň.

V štúdii HS-II (PIONEER II) bolo hodnotených 326 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v 0. týždni, 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. 19,3 % pacientov pokračovalo v priebehu štúdie v základnej perorálnej liečbe antibiotikami. Po 12. týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli vo fáze B znova randomizovaní do 1 z 3 liečebných skupín (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli vo fáze A randomizovaní do skupiny s placebom, vo fáze B dostávali placebo.

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií HS-I a HS-II, boli vhodní na zaradenie do otvorenej predĺženej štúdie, v ktorej bol adalimumab 40 mg podávaný každý týždeň. Stredná expozícia v celej populácii s adalimumabom bola 762 dní. Počas všetkých 3 štúdií pacienti používali lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie.

Klinická odpoveď

Zníženie zápalových lézií a prevencia zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl boli hodnotené pomocou klinickej odpovede pri hidradenitis suppurativa (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* – HiSCR, najmenej 50 % zníženie celkového počtu abscesov a zápalových uzlíkov bez nárastu počtu abscesov a bez nárastu počtu vytekajúcich fistúl v porovnaní s východiskovým stavom). Zníženie bolesti kože súvisiacej s HS bolo hodnotené pomocou číselnej hodnotiacej stupnice u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s počiatočným východiskovým skóre na 11-bodovej stupnici 3 alebo viac.

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdiu HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 21). U pacientov liečených adalimumabom sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

Tabuľka 21: Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS-I a HS-II

	Štúdia HS I		Štúdia HS II	
	placebo	adalimumab 40 mg raz týždenne	placebo	adalimumab 40 mg raz týždenne
Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)***
≥ 30 % zníženie bolesti kože ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

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

^a U všetkých randomizovaných pacientov.

^b U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť.

Liečba adalimumabom 40 mg každý týždeň významne znížila riziko zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl. V prvých 12 týždňoch štúdií HS-I a HS-II približne dvakrát vyšší podiel pacientov v skupine s placebom v porovnaní s tými, ktorí boli v skupine liečenej adalimumabom, zaznamenal zhoršenie abscesov (23,0 % *versus* 11,4 %) a vytekajúcich fistúl (30,0 % *versus* 13,9 %).

Výraznejšie zlepšenia v 12. týždni oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom bolo preukázané v kvalite života súvisiacej so zdravím kože, ktorá bola meraná Dermatologickým indexom kvality života (*Dermatology Life Quality Index* – DLQI; štúdie HS-I a HS-II), v celkovej spokojnosti pacienta s medikamentóznou liečbou, ktorá bola meraná Dotazníkom na zisťovanie spokojnosti s liečbou – medikamentózna liečba (TSQM; štúdie HS-I a HS-II), a vo fyzickom zdraví, ktoré bolo merané pomocou skóre súhrnnej hodnoty fyzických komponentov SF-36 (štúdia HS-I).

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 22).

Tabuľka 22: Podiel pacientov, ktorí dosiahli HiSCR^b v 24. a 36. týždni po zmene liečby adalimumabom raz týždenne v 12. týždni

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 70	Adalimumab 40 mg raz týždenne N = 70
24. týždeň	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. týždeň	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne.

^b Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede.

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu adalimumabom, bola miera HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1 %. Pri dlhodobejšej liečbe adalimumabom v dávke 40 mg týždenne podávanej 96 týždňov sa nezaznamenali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

U pacientov, ktorým bola liečba adalimumabom vysadená v 12. týždni v štúdiách HS-I a HS-II, sa miera HiSCR 12 týždňov po opätovnom zavedení adalimumabu 40 mg raz týždenne vrátila na úrovne podobné tým, ktoré boli pozorované pred vysadením (56,0 %).

Hidradenitis suppurativa u dospelých

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania s adalimumabom u dospelých pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospelých pacientov s HS sa predpokladá na základe preukázanej účinnosti a vzťahu expozície a odpovede u dospelých pacientov s HS a pravdepodobnosti, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinky lieku sú do značnej miery podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou úrovňou expozície. Bezpečnosť odporúčanej dávky adalimumabu v dospelých populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých i pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u viac ako 1 500 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdiu I (CLASSIC I) a v CD štúdiu II (GAIN). V CD štúdiu I bolo 299 pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaných do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v 0. týždni a v 2. týždni, 160 mg adalimumabu v 0. týždni a 80 mg v 2. týždni, 80 mg v 0. týždni a 40 mg v 2. týždni, a 40 mg v 0. týždni a 20 mg v 2. týždni. V CD štúdiu II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg adalimumabu v 0. týždni a 80 mg v 2. týždni, alebo placebo v 0. týždni a v 2. týždni. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdiu III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v 0. týždni a 40 mg v 2. týždni. Vo 4. týždni boli pacienti v štúdiu s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo s placebom. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu (pokles v CDAI ≥ 70) vo 4. týždni boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do 4. týždňa bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidov bolo povolené po 28. týždni.

Indukcia remisie a miery odpovede v CD štúdiu I a CD štúdiu II sú uvedené v tabuľke 23.

Tabuľka 23: Indukcia klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom			CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom	
	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. týždeň					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumab *versus* placebo.

* p < 0,001

** p < 0,01

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do 8. týždňa pozorovali podobné počty remisii a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov vo 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z pacientov s klinickou odpoveďou na liečbu vo 4. týždni bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a miery odpovede sú uvedené v tabuľke 24. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky významne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

Tabuľka 24: Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň	Adalimumab 40 mg každý týždeň
26. týždeň	N = 170	N = 172	N = 157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. týždeň	N = 170	N = 172	N = 157
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 pre adalimumab *versus* placebo, porovnania párových hodnôt

** p < 0,02 pre adalimumab *versus* placebo, porovnania párových hodnôt

^a z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli vo 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do 4. týždňa, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do 12. týždňa. Liečba pokračujúca po 12. týždni nevedla k významne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117/276 pacientov zo štúdie CD I a 272/777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas

otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III bolo naďalej v klinickej remisii. Klinická odpoveď (CR-100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

Kvalita života

V CD štúdiu I a CD štúdiu II sa vo 4. týždni dosiahlo štatisticky významné zlepšenie celkového skóre v dotazníku špecifickom pre zápalové ochorenia čreva (IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v 26. a 56. týždni rovnako aj v CD štúdiu III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (PCDAI) so skóre > 30. U týchto jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci jedinci dostávali v otvorenej fáze úvodnú liečbu dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: 160 mg a 80 mg v 2. týždni jedinci s hmotnosťou ≥ 40 kg a 80 mg v 0. týždni a 40 mg 2. týždni jedinci s hmotnosťou < 40 kg.

Vo 4. týždni boli jedinci randomizovaní v pomere 1 : 1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na udržiavací dávkovací režim s nízkou dávkou, alebo štandardnou dávkou ako je uvedené v tabuľke 25.

Tabuľka 25: Udržiavací režim

Hmotnosť pacienta	Nízka dávka	Štandardná dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týždeň	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týždeň	40 mg každý druhý týždeň

Výsledky účinnosti

Primárny koncový ukazovateľ v štúdiu bola klinická remisia v 26. týždni, definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI najmenej o 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 26. Miery vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 27.

Tabuľka 26: Pediatrická CD štúdia – Klinická remisia PCDAI a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95	Hodnota p*
26. týždeň			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
52. týždeň			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038

* porovnanie hodnoty p štandardná dávka *versus* nízka dávka

Tabuľka 27: Pediatrická CD štúdia – Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota p ¹
Vysadenie kortikosteroidov	N = 33	N = 38	
26. týždeň	84,8 %	65,8 %	0,066
52. týždeň	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov²	N = 60	N = 57	
52. týždeň	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl³	N = 15	N = 21	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

^{1.} porovnanie hodnoty p štandardná dávka *versus* nízka dávka

^{2.} Imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria klinickej odpovede.

^{3.} definované ako uzavretie všetkých vytekajúcich fistúl na začiatku liečby, a to najmenej pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po úvodnej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu do 26. a 52. týždňa v porovnaní s východiskovým stavom sa pozorovali v oboch liečebných skupinách.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom sa pozorovali v oboch liečebných skupinách aj pri parametroch kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdii, a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobných dávok adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdii UC-I bolo 390 pacientov, v minulosti neliečených antagonistami TNF, randomizovaných do skupín, v ktorých dostávali buď placebo v 0. týždni a v 2. týždni a 160 mg adalimumabu v 0. týždni a následne 80 mg v 2. týždni, alebo 80 mg adalimumabu v 0. týždni a následne 40 mg v 2. týždni. Po

2. týždni dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v 8. týždni.

V štúdií UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg adalimumabu v 0. týždni, 80 mg v 2. týždni a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. Pri klinických výsledkoch sa hodnotila indukcia remisie v 8. týždni a udržanie remisie v 52. týždni.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v 8. týždni v štatisticky významne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdií UC-I (18 % vs 9 %, $p = 0,031$) a v štúdií UC-II (17 % vs 9 %, $p = 0,019$). U 21 zo 41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdií UC-II podával adalimumab a ktorí dosiahli remisiu v 8. týždni, bola dosiahnutá remisia aj v 52. týždni.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v tabuľke 28.

Tabuľka 28: Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdií UC-II (percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň
52. týždeň	N = 246	N = 248
Klinická odpoveď	18 %	30 %*
Klinická remisia	9 %	17 %*
Hojenie sliznice	15 %	25 %*
Remisia bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	6 %	13 % *
	(N = 140)	(N = 150)
8. a 52. týždeň		
Udržanie odpovede	12 %	24 %**
Udržanie remisie	4 %	8 %*
Udržanie hojenia sliznice	11 %	19 %*

Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1 .

Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [Rectal Bleeding Subscore, RBS] o ≥ 1 alebo absolútne RBS 0 alebo 1.

* $p < 0,05$ párové porovnanie hodnôt pri adalimumabe v porovnaní s placebom

** $p < 0,001$ párové porovnanie hodnôt pri adalimumabe v porovnaní s placebom

^a. z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v 8. týždni, malo v 52. týždni 47 % odpoveď, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdií UC-II zlyhala predtým liečba antagonistom TNF infliximabom. Účinnosť adalimumabu u týchto pacientov bola znížená v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli liečení antagonistom TNF. Spomedzi pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF, dosiahli v 52. týždni remisiu 3 % pacientov na placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UC-I a UC-II mali možnosť prejsť do otvorenej dlhodobej rozšírenej štúdie (UC-III). Po 3 rokoch liečby adalimumabom 75 % pacientov (301/402) zotrvalo v klinickej remisii podľa parciálneho Mayo skóre.

Frekvencia hospitalizácií

Počas 52-týždňového sledovania v štúdiách UC-I a UC-II bola v ramene s adalimumabom pozorovaná nižšia frekvencia hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a hospitalizácií súvisiacich s UC v porovnaní s ramenom s placebom. Počet hospitalizácií z akejkoľvek príčiny v skupine liečenej adalimumabom bol 0,18 pacientoroka v porovnaní s 0,26 pacientoroka v skupine s placebom a zodpovedajúce údaje pre hospitalizácie súvisiace s UC boli 0,12 pacientoroka v porovnaní s 0,22 pacientoroka.

Kvalita života

V štúdií UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalové ochorenia čreva (IBDQ).

Uveitída

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriornou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriornou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povolené bolo súčasné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdií UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdií UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich dlhodobú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczožkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (AC), hodnotení zákalu sklovca (VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (BCVA).

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 29). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

Tabuľka 29: Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

Analýza Liečba	N	Zlyhanie N (%)	Medián času do zlyhania (v mesiacoch)	HR ^a	IS 95 % pre HR ^a	Hodnota p ^b
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdií UV I						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdií UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NO ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

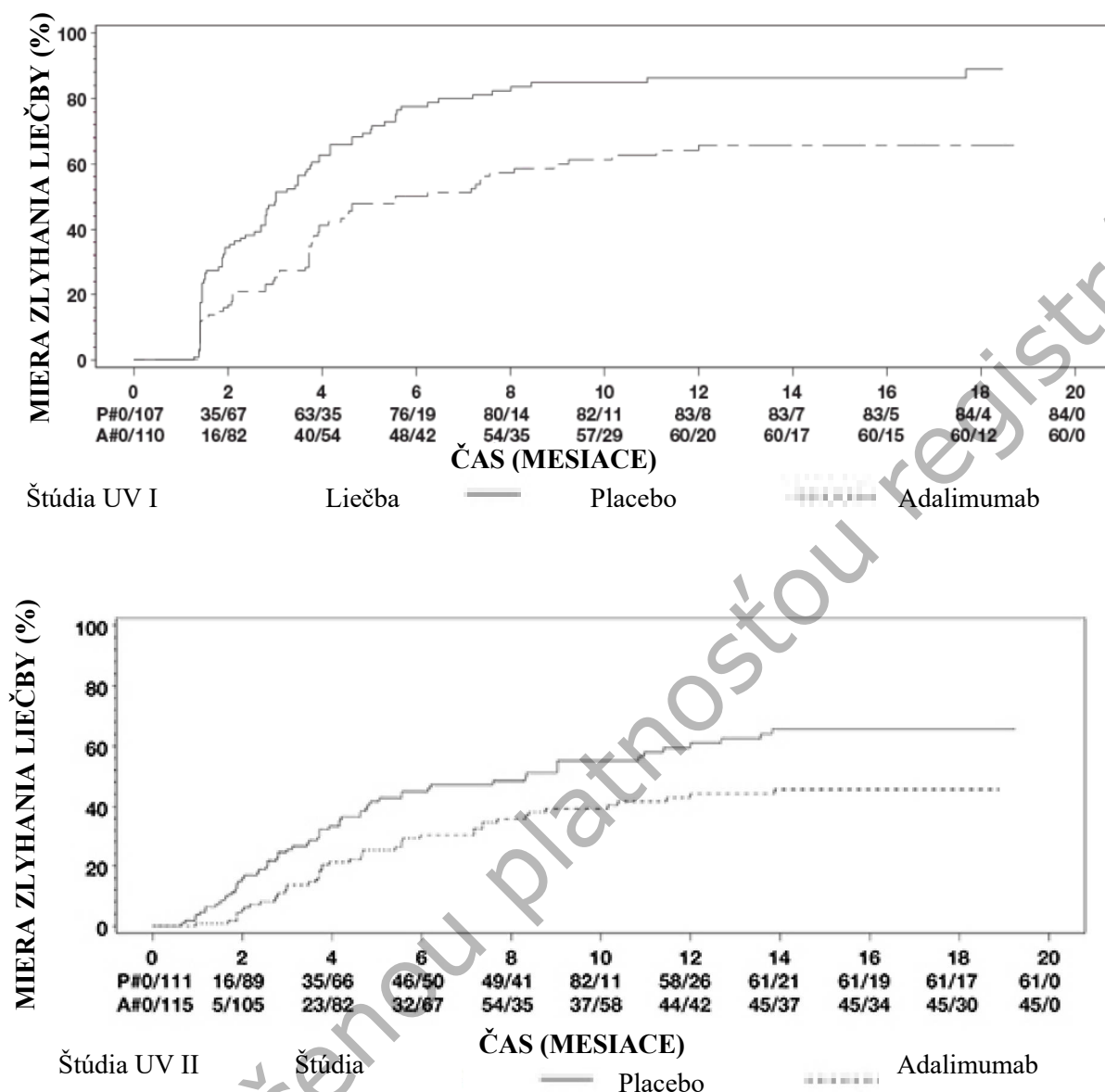
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

a. HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom

b. 2-stranná hodnota p z log rank testu

c. NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) a v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)



Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdii UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pri každej zložke zlyhania liečby. V štúdii UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale aj ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 417 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 46 pacientov považovaných za nevhodných (napr. vyvinuli sa u nich sekundárne komplikácie k diabetickej retinopatii v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómii) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 371 zostávajúcich pacientov 276 hodnotiteľných pacientov dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 222 (80,4 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek prednej komory $\leq 0,5 +$, stupeň hodnotenia zákalu sklovca $\leq 0,5 +$) so súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ mg denne a 184 (66,7 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v týždni 78 buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie < 5 písmen) u 88,4 % očí. Spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii pred týždňom 78, 11 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 5 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

V oboch klinických štúdiách sa výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi merali s použitím dotazníka NEI VFQ-25. Výsledky adalimumabu boli číselne priaznivejšie pre väčšinu podskóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pri celkovom videní, bolesti oka, videní nablízko, duševnom zdraví a celkovom skóre v štúdii UV I a pri celkovom videní a duševnom zdraví v štúdii UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia nablízko v štúdii UV II.

Uveitída u pediatrických pacientov

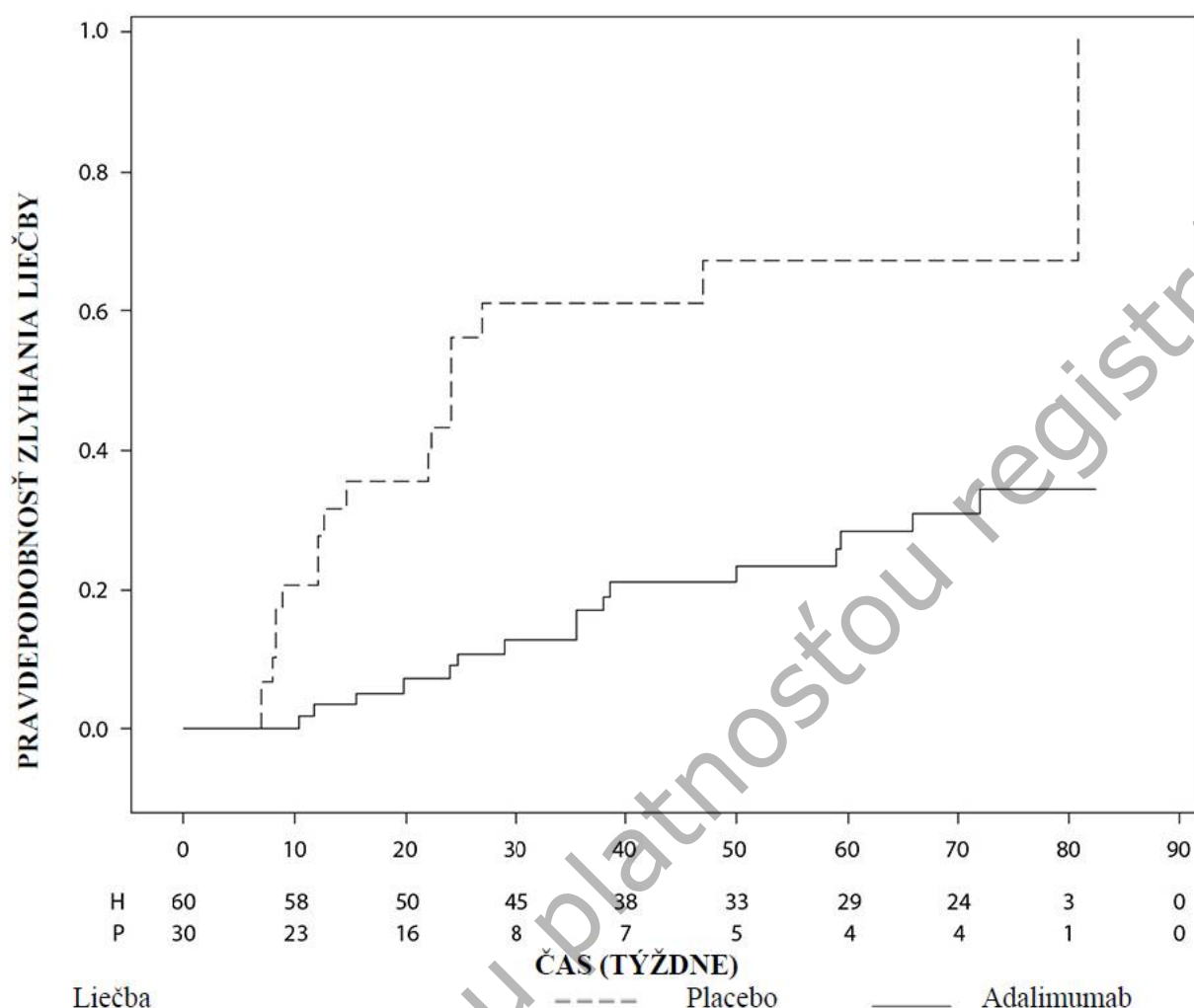
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak \geq 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

Klinická odpoveď

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 3, $P < 0,0001$ z logaritmického testu poradi). Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby zaznamenala menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdiu uveitídy u pediatrických pacientov



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); H = ADALIMUMAB (počet rizikových účastníkov).

Imunogenicita

Počas liečby adalimumabom sa môžu vyvinúť protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejмый vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s adalimumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s ulceróznou kolitídou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Na základe troch štúdií bola priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozsahu od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu,

distribučný objem (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine stanovené u niekoľkých pacientov s reumatoidnou artritídou boli v rozsahu od 31 % do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie v rovnovážnom stave približne 5 µg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 µg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

Po podávaní dávky 24 mg/m² (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola najnižšia priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v 20. až 48. týždni) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou JIA, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo 4 roky a viac, mali telesnú hmotnosť < 15 kg a ktorým boli podávané dávky adalimumabu 24 mg/m², boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m² (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 µg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň dospelým pacientom s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou bola v týždni 68 priemerná (± SD) najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 µg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou bola priemerná (± SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg adalimumabu v 0. týždni, po ktorej nasledovala dávka 80 mg v 2. týždni, dosiahla najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne 7 až 8 µg/ml v 2. a 4. týždni. U pacientov, ktorí dostávali dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa od 12. do 36. týždňa pozorovali priemerné minimálne koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Odporúčaná dávkovacia schéma u dospievajúcich s HS je 40 mg každý druhý týždeň. Pretože expozícia adalimumabu môže byť ovplyvnená telesnou hmotnosťou, u dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou a nedostatočnou odpoveďou môže byť prospešné dávkovanie 40 mg každý týždeň, ktoré je odporúčané pre dospelých.

U pacientov s Crohnovou chorobou sa pri úvodnej dávke 80 mg adalimumabu v 0. týždni, po ktorej nasleduje dávka 40 mg adalimumabu v 2. týždni, dosahuje počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg adalimumabu v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg adalimumabu v 2. týždni, dosahuje počas indukčného obdobia

najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. Priemerné najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 7 µg/ml, sa pozorovali u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

V otvorenej liečbe pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 mg alebo 80/40 mg v 0. týždni a v 2. týždni, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. Vo 4. týždni boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň), alebo s nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné (\pm SD) najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté vo 4. týždni boli $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné (\pm SD) najnižšie koncentrácie adalimumabu $9,5 \pm 5,6$ µg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a $3,5 \pm 2,2$ µg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne, boli v 52. týždni priemerné (\pm SD) sérové koncentrácie adalimumabu $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

U pacientov s ulceróznou kolitídou sa pri úvodnej dávke 160 mg adalimumabu v 0. týždni nasledovaná dávkou 80 mg adalimumabu v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. Priemerné najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 µg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v 0. týždni, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúcej sa použitia úvodnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť úvodná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD).

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

Na základe údajov z klinických skúšaní u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia - odpoveď medzi plazmatickými koncentraciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejma plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR 50 (EC50), bola 3 µg/ml (95 % IS: 1 - 6 µg/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentraciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC50 približne 4,5 µg/ml (95 % IS 0,4 - 47,6 resp. 1,9 - 10,5).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1 300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely sa preukázal minimálny vplyv pohlavia a veku na klírens adalimumabu. Zistilo sa, že sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) boli nižšie u pacientov s merateľnými AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebol študovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdií embryofetálnej vývojovej toxicity/perinatálneho vývoja uskutočnenej s opícami rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 – 17 opíc/skupina) sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov spôsobeného adalimumabom. Štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hľadavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok pri hľodavcoch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

trihydrát octanu sodného
kyselina octová, ľadová
dihydrát trehalózy
polysorbát 80
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku/naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka/naplnené pero Cyltezo sa môže skladovať pri teplote maximálne do 25 °C po dobu až 14 dní. Naplnená injekčná striekačka/naplnené pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 14-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s piestovou zátkou (butylová guma) a ihlou s krytom (vonkajšia časť vyrobená z plastu a vnútorná časť

vyrobená z elastoméru obsahujúceho latex).

Balenie obsahuje:

- 1 naplnenú injekčnú striekačku (0,8 ml sterilného roztoku) v blistri s 2 alkoholovými tampónmi,
- 2 naplnené injekčné striekačky (0,8 ml sterilného roztoku), každá v blistri s 2 alkoholovými tampónmi,
- 4 naplnené injekčné striekačky (0,8 ml sterilného roztoku), každá v blistri so 4 alkoholovými tampónmi,
- 6 naplnených injekčných striekačiek (0,8 ml sterilného roztoku), každá v blistri so 6 alkoholovými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere na jednorazové použitie pre pacienta, ktoré obsahuje naplnenú injekčnú striekačku. Striekačka vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (butylová guma) a ihlou s krytom (vonkajšia časť vyrobená z plastu a vnútorná časť vyrobená z elastoméru obsahujúceho latex).

Balenie obsahuje:

- 1 naplnené pero (0,8 ml sterilného roztoku) v blistri s 2 alkoholovými tampónmi,
- 2 naplnené perá (0,8 ml sterilného roztoku), každé v blistri s 2 alkoholovými tampónmi,
- 4 naplnené perá (0,8 ml sterilného roztoku), každé v blistri so 4 alkoholovými tampónmi,
- 6 naplnených pier (0,8 ml sterilného roztoku), každé v blistri so 6 alkoholovými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10 november 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu(výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
Spojené štáty

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a so všetkými následnými aktualizáciami uverejnenými na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Cylteza na trh v jednotlivých členských štátoch musí mať držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vnútroštátnym orgánom odsúhlasený obsah a formát edukačného programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobu distribúcie a všetkých ostatných aspektov tohto programu.

MAH musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde je Cyltezo uvedený na trh, dostali všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať Cyltezo, nasledovný edukačný balík:

- edukačné materiály pre lekárov,
- informácie pre pacientov.

Edukačné materiály pre lekárov majú obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- príručku pre zdravotníckych pracovníkov,
- bezpečnostnú kartu pacienta.

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov bude obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- relevantné informácie o bezpečnostných obavách týkajúcich sa závažných infekcií, sepsy, tuberkulózy a oportúnnych infekcií, kongestívneho zlyhania srdca, demyelinizačných porúch a malignít, ktoré treba riešiť dodatočnými opatreniami na minimalizáciu rizika (napr. závažnosť, kritickosť, frekvencia, čas do nástupu a zvrtnosť nežiaducich udalostí, podľa daného prípadu).

Bezpečnostná karta pacienta má obsahovať nasledovné kľúčové informácie:

- upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta (kedykoľvek, aj v naliehavých prípadoch), že pacient používa Cyltezo,
- že liečba Cyltezom môže zvýšiť potenciálne riziko závažných infekcií, sepsy, tuberkulózy a oportúnnych infekcií, kongestívneho zlyhania srdca, demyelinizačných porúch a malignít,
- prejavy alebo príznaky bezpečnostnej obavy a informácie o tom, kedy sa treba obrátiť na zdravotníckeho pracovníka,
- kontaktné údaje predpisujúceho lekára.

Informačný balík pre pacientov má obsahovať:

písomnú informáciu pre pacientov.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: trihydrát octanu sodného, ľadová kyselina octová, dihydrát trehalózy, polysorbát 80 a voda na injekciu. Kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje prírodnú gumu (latex). Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

2 alkoholové tampóny

2 naplnené injekčné striekačky

2 alkoholové tampóny

4 naplnené injekčné striekačky

4 alkoholové tampóny

6 naplnených injekčných striekačiek

6 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podkožné použitie

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchovávať v mrazničke.
Injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Injekčné striekačky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1240/001 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/17/1240/002 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/17/1240/003 4 naplnené injekčné striekačky
EU/1/17/1240/004 6 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Cyltezo

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Cyltezo 40 mg injekcia
adalimumab
subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: trihydrát octanu sodného, ľadová kyselina octová, dihydrát trehalózy, polysorbát 80 a voda na injekciu. Kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje prírodnú gumu (latex). Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnené pero

2 alkoholové tampóny

2 naplnené perá

2 alkoholové tampóny

4 naplnené perá

4 alkoholové tampóny

6 naplnených pier

6 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podkožné použitie

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchovávať v mrazničke.

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené perá uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1240/005 1 naplnené pero

EU/1/17/1240/006 2 naplnené perá

EU/1/17/1240/007 4 naplnené perá

EU/1/17/1240/008 6 naplnených pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Cyltezo

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE PERA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Cyltezo 40 mg injekcia
adalimumab
subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj informačnú kartičku pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Cyltezom a počas liečby Cyltezom. Majte túto informačnú kartičku pacienta vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Cyltezo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Cyltezo
3. Ako používať Cyltezo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cyltezo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Cyltezo a na čo sa používa

Cyltezo obsahuje liečivo adalimumab, čo je liek, ktorý pôsobí na imunitný (obranný) systém.

Cyltezo je určené na liečbu nižšie uvedených zápalových ochorení:

- reumatoidnej artritídy,
- polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy,
- artritídy spojenej s entezitídou,
- ankylozujúcej spondylitídy,
- axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
- psoriatickej artritídy,
- psoriázy,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnovej choroby,
- ulceróznej kolitídy a
- neinfekčnej uveitídy.

Liečivom v Cylteze je adalimumab, čo je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Naviazaním sa na TNF α Cyltezo znižuje zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Cyltezo sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce ochorenie, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, na liečbu reumatoidnej artritídy dostanete Cyltezo.

Cyltezo možno použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Cyltezo môže spomaliť poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšiť fyzické funkcie.

Cyltezo sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak si lekár myslí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotné Cyltezo.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne najprv objavia v detstve.

Cyltezo sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov a artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Pacienti môžu najprv dostávať iné lieky modifikujúce ochorenie, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou dostanú pacienti Cyltezo.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Cyltezo sa používa na liečbu ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Cyltezo.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Cyltezo sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Cyltezo môže spomaliť poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšiť fyzickú funkciu.

Ložisková psoriáza u dospelých a detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, vločkovité, zrohovatené škvrny na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Cyltezo sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Cyltezo sa

používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospelých vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospelých

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je chronické a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Cyltezo sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospelých vo veku od 12 rokov. Cyltezo môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, dostanete Cyltezo.

Crohnova choroba u dospelých a detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Adalimumab sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, na zmiernenie prejavov a príznakov Crohnovej choroby dostanete Cyltezo.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čreva.

Cyltezo sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy u dospelých. Ak máte ulceróznú kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Cyltezo.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Cyltezo pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Cyltezo sa používa na liečbu

- Dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
- Detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Tento zápal môže viesť k zníženiu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Cyltezo

Nepoužívajte Cyltezo

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu vrátane tuberkulózy (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.

- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Cyltezo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Alergická reakcia

- Ak máte alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodajte si ďalšiu injekciu Cyltezo a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce.

Infekcia

- Ak máte nejakú infekciu vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napr. vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Cyltezo. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Cyltezom môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami, iné oportúnne infekcie (nezvyčajné infekcie súvisiace s oslabeným imunitným systémom) a sepsu (otrava krvi). Tieto infekcie môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky ako horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Cyltezom.

Tuberkulóza

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vás pred začiatkom liečby Cyltezom vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a skriningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej informačnej kartičky pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste lekárovi povedali, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás počas liečby alebo po jej ukončení objavia príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovanie a opakujúca sa infekcia

- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu infekciu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Cyltezo môže reaktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Pacienti vo veku viac ako 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Cyltezom náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Cyltezom mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický zákrok, povedzte lekárovi, že používate Cyltezo. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie, ktoré ovplyvňuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Cyltezo. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo brnenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcína

- Určité vakcíny obsahujú oslabené, avšak živé formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenia a počas používania Cylteza sa nemajú podávať, pretože môžu spôsobiť infekcie. Overte si túto možnosť so svojim lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby deti pred začatím liečby Cyltezom podľa možnosti absolvovali všetky očkovania plánované v ich veku. Ak ste boli počas tehotenstva liečení Cyltezom, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie približne až do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom povedať, že ste počas tehotenstva používali Cyltezo, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Cyltezom, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste lekára informovali, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či máte používať Cyltezo.

Horúčka, modriny, krvácanie, bledosť

- Organizmus niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré mu pomáhajú prekonať infekcie alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva alebo sa vám tvoria modriny, veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, ihneď informujte svojho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných TNF α blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí ochorením trpia už dlhý čas, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate Cyltezo, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich adalimumab boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprínom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s Cyltezom

azatioprín alebo merkaptopurín.

- Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodennej kože alebo ak existujúce znamienka alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby, nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), sa pri liečbe iným TNF α blokátorom hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás liečba TNF α blokátorom vhodná.

Lupusu podobný syndróm

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Cyltezo viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: podľa možnosti má mať vaše dieťa aktualizované všetky očkovania pred použitím Cyltezo.
- Nedávajte Cyltezo deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.
- V prípade odporúčenia iných dávok ako 40 mg nepoužívajte 40 mg naplnenú injekčnú striekačku.

Iné lieky a Cyltezo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Cyltezo sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Nepoužívajte Cyltezo s liekmi, ktoré ako liečivá obsahujú anakinru alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Ak máte otázky, informujte sa u svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Cyltezo.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Cyltezo sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Cyltezo počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Cyltezo.
- Cyltezo sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Cyltezo počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Cyltezo ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Cyltezo môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Cylteza sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje latex

Vnútna časť krytu injekčnej striekačky (kryt ihly) obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže vyvolať závažné alergické reakcie.

Cyltezo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Cyltezo

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy a pre pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu v jednotlivej dávke, podávanej každý druhý týždeň.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Cyltezom sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotné Cyltezo.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spolu s Cyltezom metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a naplneného pera. Cyltezo preto nie je možné používať u detí, ktoré vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Cylteza je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s artritídou spojenou s entezitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a naplneného pera. Cyltezo preto nie je možné používať u detí, ktoré vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Cylteza je 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí so psoriázou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých so psoriázou je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) v úvodnej dávke, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. V liečbe Cyltezo pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. V závislosti od vašej odpovede môže lekár zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ložiskovou psoriázou

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a naplneného pera. Cyltezo preto nie je možné používať u detí, ktoré vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčané dávkovanie Cylteza je úvodná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s hidradenitis suppurativa

Zvyčajný dávkovací režim pre hidradenitis suppurativa je úvodná dávka 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospievajúci s hidradenitis suppurativa vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Cylteza je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Ak táto dávka nebude dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospelí s Crohnovou chorobou

Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg každý druhý týždeň o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejší účinok, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne a potom 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nebude dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s Crohnovou chorobou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a naplneného pera. Cyltezo preto nie je možné používať u detí, ktoré vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac

Zvyčajný dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne.

Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nebude dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Cylteza u dospelých s ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nebude dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s neinfekčnou uveitídou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých s neinfekčnou uveitídou je úvodná dávka 80 mg (ako dve injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Cylteza si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Cylteza pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Cyltezo sa môže podávať aj samostatne.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a naplneného pera. Cyltezo preto nie je možné používať u detí, ktoré vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Zvyčajná dávka Cylteza je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Spôsob a cesta podávania

Cyltezo sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobné pokyny na injekčné podávanie Cylteza sú uvedené v časti 7 „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Cylteza, ako máte

Ak ste si náhodne podali Cyltezo častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Cyltezo

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Cylteza, hneď ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Cyltezo

Rozhodnutie prestať používať Cyltezo prekonzultujte so svojim lekárom. Po skončení liečby sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredne ťažkého charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až 4 mesiace, alebo aj viac, po poslednej injekcii Cylteza.

Bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytol niektorý z týchto príznakov:

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy,
- problémy s dýchaním, prehltaním,
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Čo najskôr povedzte lekárovi, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení,
- pocit slabosti alebo únavy,
- kašeľ,
- brnenie,
- znížená citlivosť,
- dvojité videnie,
- slabosť v rukách alebo nohách,
- opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí,
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, ako je pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia),
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc),
- bolesť hlavy,
- bolesť brucha,
- nevoľnosť a vracanie,
- vyrážka,
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy),
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu),
- infekcie ucha,

- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách),
- infekcie reprodukčného systému,
- infekcie močového ústrojenstva,
- mykotické infekcie,
- infekcie kĺbov,
- nezhubné nádory,
- rakovina kože,
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie),
- dehydratácia (odvodnenie organizmu),
- výkyvy nálady (vrátane depresie),
- úzkosť,
- poruchy spánku,
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú brnenie, pichanie alebo znížená citlivosť,
- migréna,
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh),
- poruchy zraku,
- zápal oka,
- zápal očného viečka a opuch oka,
- závrat (vertigo),
- pocit rýchleho tlkotu srdca,
- vysoký krvný tlak,
- návaly horúčavy,
- krvné podliatiny (hematóm – tvrdý opuch so zrazenou krvou),
- kašeľ,
- astma,
- dýchavičnosť,
- krvácanie do tráviaceho traktu,
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy),
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu),
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst),
- svrbenie,
- svrbivá vyrážka,
- tvorba modrín,
- zápal kože (napr. ekzém),
- lámavosť nechťov na rukách a nohách,
- zvýšené potenie,
- vypadávanie vlasov,
- vznik alebo zhoršenie psoriázy,
- svalové kŕče,
- krv v moči,
- ťažkosti s obličkami,
- bolesť na hrudníku,
- opuch (edém – nahromadenie tekutiny v tele, ktoré spôsobuje opuch postihnutého tkaniva),
- horúčka,
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám),
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),
- infekcie oka,
- bakteriálne infekcie,
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva),
- rakovina,
- vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a
- melanómu (druh rakoviny kože),

- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza),
- vaskulitída (zápal krvných ciev),
- trasenie,
- neuropatia (poškodenie nervov),
- mozgová príhoda,
- strata sluchu, hučanie v ušiach,
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je vynechávanie úderov srdca,
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov,
- infarkt myokardu,
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev,
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu),
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach),
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine),
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta,
- ťažkosti s prehĺtaním,
- opuch tváre,
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene,
- stukovatenie pečene (nahromadenie tuku v pečeneových bunkách),
- nočné potenie,
- jazvy,
- abnormálny rozpad svalov,
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov),
- prerušovaný spánok,
- impotencia,
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň),
- ťažká alergická reakcia so šokom,
- skleróza multiplex,
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm - stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela),
- zastavenie činnosti srdca,
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc),
- perforácia čreva,
- hepatitída,
- reaktivácia hepatitídy B,
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela),
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži),
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku),
- opuch tváre súvisiaci s alergickými reakciami,
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka),
- syndróm podobný lupusu,
- angioedém (lokalizovaný opuch kože),
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná),
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože),
- zlyhanie pečene,
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa

odhaliť len pomocou krvných testov. Medzi ne patria:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- znížené hodnoty bielych krviniek,
- znížené hodnoty červených krviniek,
- zvýšené hodnoty tukov v krvi,
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšené hodnoty bielych krviniek,
- znížené hodnoty krvných doštičiek,
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi,
- abnormálne hladiny sodíka v krvi,
- znížené hodnoty vápnika v krvi,
- znížené hodnoty fosfátov v krvi,
- zvýšené hladiny cukru v krvi,
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi,
- prítomnosť autoprotilátok v krvi,
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cyltezo

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu/blistri/škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednorazovú naplnenú injekčnú striekačku Cylteza uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 14 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Hneď ako striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, kedy ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cyltezo obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú trihydrát octanu sodného, ľadová kyselina octová, dihydrát trehalózy, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Cyltezo a obsah balenia

Cyltezo 40 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako sterilný 0,8 ml číry až mierne opalescenčný roztok 40 mg adalimumabu.

Cyltezo naplnená injekčná striekačka je vyrobená zo skla. Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek na použitie pacientom s 2, 2, 4 alebo 6 alkoholovými tampónmi. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Cyltezo môže byť dostupné ako naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach/Riss
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

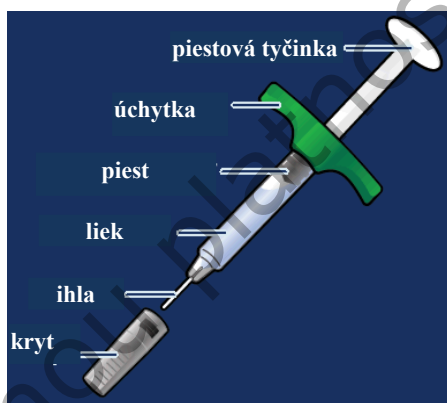
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod na použitie

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si podávať subkutánnu injekciu Cylteza pomocou naplnenej injekčnej striekačky. Najprv si pozorne prečítajte všetky pokyny a postupujte podľa nich.
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás budú informovať o spôsobe podávania injekcie.
- Injekciu si **NEPODÁVAJTE** sami, kým si nebudete istí, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
- Po náležitej inštrukcii si injekciu môžete podať sami alebo vám ju môže podať iná osoba, napríklad rodinný príslušník alebo priateľ.
- Každú naplnenú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu.
- Uchovávajte mimo dosahu detí.

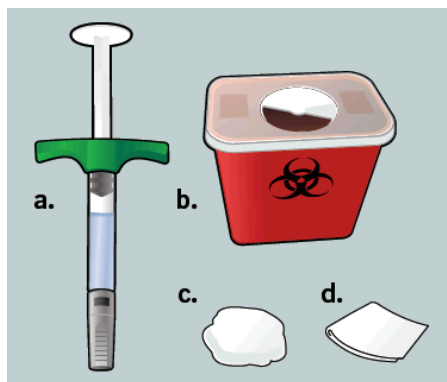
Naplnená injekčná striekačka Cyltezo

Naplnená injekčná striekačka Cyltezo je jednorazová injekčná striekačka, ktorá poskytuje vopred stanovenú dávku lieku.



- Kryt ihly snímte **AŽ** tesne pred podaním injekcie (bod 6).

1. Pripravte si pomôcky



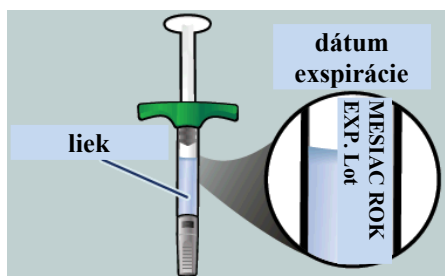
Na **čistý rovný povrch** si položte tieto pomôcky:

- jednu naplnenú injekčnú striekačku Cyltezo, vybratú z chladničky. **Počkajte 30 minút**, aby sa liek zohrial. Podanie studeného lieku môže byť nepríjemné;
- nádoby na ostré predmety (nie je súčasťou balenia);
- vatu alebo gázu (nie sú súčasťou balenia);

d) alkoholový tampón.

Ak nemáte všetky uvedené pomôcky, pred pokračovaním sa skontaktujte s lekárnikom.

2. Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku



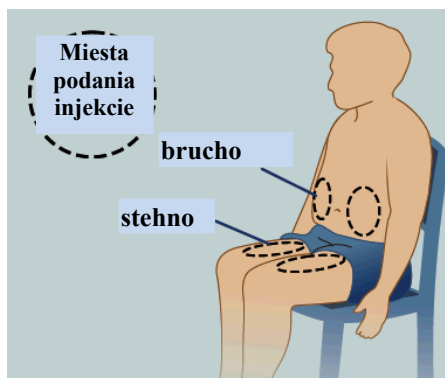
- Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku, liek Cyltezo a dátum expirácie.
- Je normálne vidieť vzduchovú bublinu. Pred podaním injekcie sa vzduchová bublina nemusí odstrániť.
- **NEPOUŽÍVAJTE** naplnenú injekčnú striekačku, ak:
 - uplynul dátum expirácie uvedený na naplnenej injekčnej striekačke alebo škatuľke,
 - je liek zakalený, zmenil farbu, zamrzol alebo obsahuje vločky alebo častice,
 - sa zdá, že naplnená injekčná striekačka je prasknutá, poškodená alebo z nej vyteká liek,
 - už bola naplnená injekčná striekačka použitá,
 - bola naplnená injekčná striekačka ponechaná na priamom svetle.

3. Umyte si ruky



- Umyte si ruky mydlom a vodou a potom ich úplne vysušte.

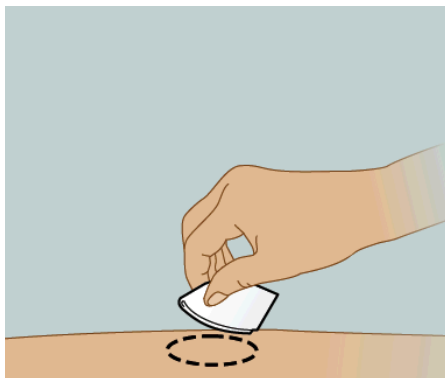
4. Zvoľte miesto podania injekcie



- Zvoľte miesto v **hornej časti stehna alebo na brucho** (najmenej 5 centimetrov od pupka).

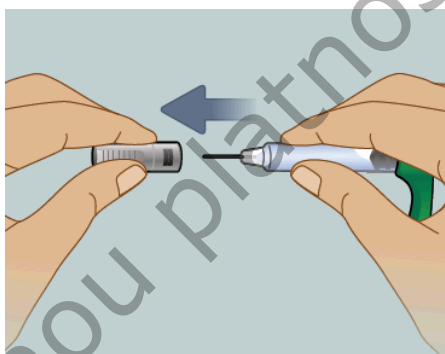
- Pri každom podaní injekcie zvolte iné miesto, najmenej 2,5 centimetra od predchádzajúceho miesta.
- Nevoľte boľavé alebo zjazvené miesta ani miesta s modrinami.
- Injekciu nepodávajte cez oblečenie.

5. Vyčistite miesto podania injekcie



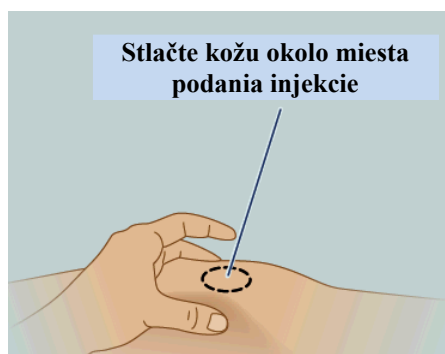
- Alkoholovým tampónom vyčistite zvolené miesto podania injekcie.
- Tohto miesta sa už pred podaním injekcie nedotýkajte.

6. Snímte kryt



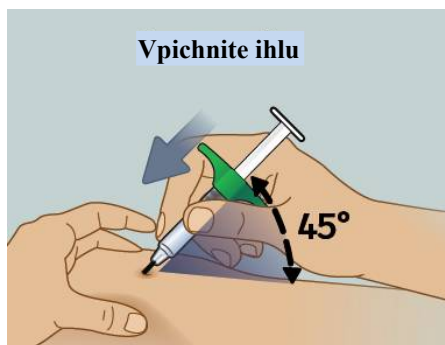
- Opatrne snímte kryt tak, že ho z ihly rovno stiahnete. Nedotýkajte sa ihly a nedovoľte, aby sa niečoho dotkla.
- Kryt odhodte do nádoby na ostré predmety.
- Nepokúšajte sa kryt znovu nasadiť na ihlu.

7. Stlačte kožu



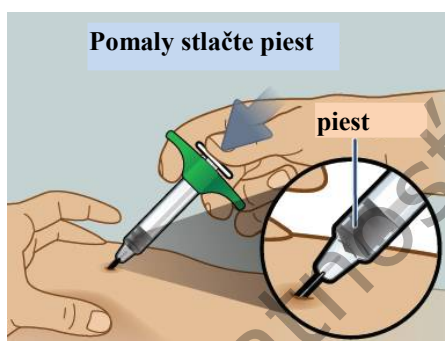
- Jemne stlačte kožu okolo vyčisteného miesta podania injekcie a pevne ju držte. Do tohto zdvihnutého miesta na koži podáte injekciu.

8. Vpichnete ihlu



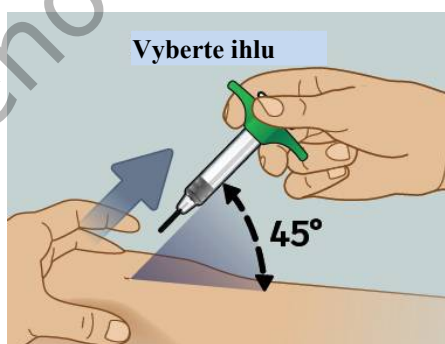
- Injekčnú striekačku držte približne v 45-stupňovom uhle k miestu podania injekcie, potom ihlu rýchlym plynulým pohybom vpichnete do kože.

9. Podajte liek



- Pomocou palca pomaly stláčajte piest, kým sa nepodá všetok liek z injekčnej striekačky. Piest má dosiahnuť spodok injekčnej striekačky.

10. Vyberte ihlu z kože



- Vyberte ihlu z kože pod rovnakým uhlom, ako ste ju tam vpichli (45-stupňový uhol).
- Nedotýkajte sa ihly.
- V prípade potreby pritlačte na miesto podania injekcie vatú alebo gázu, aby sa zastavilo prípadné krvácanie.
- Miesto podania injekcie netrite.



11. Zlikvidujte naplnenú injekčnú striekačku



- Naplnenú injekčnú striekačku Cyltezo odhod'te do nádoby na ostré predmety.
- Použitú naplnenú injekčnú striekačku znovu nepoužívajte.
- Nádobu na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Naplnené injekčné striekačky **NEODHADZUJTE** (nelikvidujte) do domáceho odpadu.

Ak sa pri podávaní injekcie vyskytne nejaký problém, nepoužite ďalšiu naplnenú injekčnú striekačku Cyltezo. Zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Písomná informácia pre používateľa

Cyltezo 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere adalimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj informačnú kartičku pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Cyltezom a počas liečby Cyltezom. Majte túto informačnú kartičku pacienta vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Cyltezo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Cyltezo
3. Ako používať Cyltezo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cyltezo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Cyltezo a na čo sa používa

Cyltezo obsahuje liečivo adalimumab, čo je liek, ktorý pôsobí na imunitný (obranný) systém.

Cyltezo je určené na liečbu nižšie uvedených zápalových ochorení:

- reumatoidnej artritídy,
- polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy,
- artritídy spojenej s entezitídou,
- ankylozujúcej spondylitídy,
- axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
- psoriatickej artritídy,
- psoriázy,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnovej choroby,
- ulceróznej kolitídy a
- neinfekčnej uveitídy.

Liečivom v Cylteze je adalimumab, čo je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNF α), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Naviazaním sa na TNF α Cyltezo

znižuje zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Cyltezo sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce ochorenie, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, na liečbu reumatoidnej artritídy dostanete Cyltezo.

Cyltezo možno použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Cyltezo môže spomaliť poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšiť fyzické funkcie.

Cyltezo sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak si lekár myslí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotné Cyltezo.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne najprv objavia v detstve.

Cyltezo sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov a artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Pacienti môžu najprv dostávať iné lieky modifikujúce ochorenie, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou dostanú pacienti Cyltezo.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Cyltezo sa používa na liečbu ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Cyltezo.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Cyltezo sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Cyltezo môže spomaliť poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšiť fyzickú funkciu.

Ložisková psoriáza u dospelých a detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, vločkovité, zrohovatené škvrny na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Cyltezo sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Cyltezo sa používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je chronické a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Cyltezo sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Cyltezo môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, dostanete Cyltezo.

Crohnova choroba u dospelých a detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Adalimumab sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, na zmiernenie prejavov a príznakov Crohnovej choroby dostanete Cyltezo.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čreva.

Cyltezo sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy u dospelých. Ak máte ulceróznú kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinné, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Cyltezo.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Cyltezo pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Cyltezo sa používa na liečbu

- Dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
- Detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Tento zápal môže viesť k zníženiu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Cyltezo

Nepoužívajte Cyltezo

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu vrátane tuberkulózy (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.

- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Cyltezo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Alergická reakcia

- Ak máte alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodajte si ďalšiu injekciu Cylteza a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce.

Infekcia

- Ak máte nejakú infekciu vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napr. vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Cyltezo. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Cyltezom môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami, iné oportúnne infekcie (nezvyčajné infekcie súvisiace s oslabeným imunitným systémom) a sepsu (otrava krvi). Tieto infekcie môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky ako horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Cyltezom.

Tuberkulóza

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vás pred začiatkom liečby Cyltezom vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a skriningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej informačnej kartičky pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste lekárovi povedali, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás počas liečby alebo po jej ukončení objavia príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovanie a opakujúca sa infekcia

- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu infekciu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Cyltezo môže reaktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Pacienti vo veku viac ako 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Cyltezom náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Cyltezom mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

- Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický zákrok, povedzte lekárovi, že používate Cyltezo. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie, (ochorenie, ktoré ovplyvňuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Cyltezo. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo brnenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcína

- Určité vakcíny obsahujú oslabené, avšak živé formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenia a počas používania Cylteza sa nemajú podávať, pretože môžu spôsobiť infekcie. Overte si túto možnosť so svojim lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby deti pred začatím liečby Cyltezom podľa možnosti absolvovali všetky očkovania plánované v ich veku. Ak ste boli počas tehotenstva liečená Cyltezom, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie približne až do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom povedať, že ste počas tehotenstva používali Cyltezo, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Cyltezom, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste lekára informovali, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či máte používať Cyltezo.

Horúčka, modriny, krvácanie, bledosť

- Organizmus niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré mu pomáhajú prekonať infekcie alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva alebo sa vám tvoria modriny, veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, ihneď informujte svojho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných TNF α blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí ochorením trpia už dlhý čas, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate Cyltezo, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich adalimumab boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprínom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s Cyltezom

azatioprín alebo merkaptopurín.

- Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómnej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodennej kože alebo ak existujúce znamienka alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby, nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), sa pri liečbe iným TNF α blokátorom hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás liečba TNF α blokátorom vhodná.

Lupusu podobný syndróm

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Cyltezo viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: podľa možnosti má mať vaše dieťa aktualizované všetky očkovania pred použitím Cyltezo.
- Nedávajte Cyltezo deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.
- V prípade odporúčenia iných dávok ako 40 mg nepoužívajte 40 mg naplnené pero.

Iné lieky a Cyltezo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Cyltezo sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Nepoužívajte Cyltezo s liekmi, ktoré ako liečivá obsahujú anakinru alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Ak máte otázky, informujte sa u svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Cyltezo.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Cyltezo sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Cyltezo počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Cyltezo.
- Cyltezo sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Cyltezo počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Cyltezo ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Cyltezo môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Cylteza sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Kryt ihly injekčnej striekačky obsahuje latex

Vnútna časť krytu injekčnej striekačky (kryt ihly) obsahuje prírodnú gumu (latex). U pacientov citlivých na latex to môže vyvolať závažné alergické reakcie.

Cyltezo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Cyltezo

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy a pre pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu v jednotlivej dávke, podávanej každý druhý týždeň.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Cyltezom sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotné Cyltezo.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spolu s Cyltezom metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a naplneného pera. Cyltezo preto nie je možné používať u detí, ktoré vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Cylteza je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s artritídou spojenou s entezitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a naplneného pera. Cyltezo preto nie je možné používať u detí, ktoré vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Cylteza je 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí so psoriázou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých so psoriázou je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) v úvodnej dávke, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. V liečbe Cyltezo pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. V závislosti od vašej odpovede môže lekár zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ložiskovou psoriázou

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a naplneného pera. Cyltezo preto nie je možné používať u detí, ktoré vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčané dávkovanie Cylteza je úvodná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s hidradenitis suppurativa

Zvyčajný dávkovací režim pre hidradenitis suppurativa je úvodná dávka 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospievajúci s hidradenitis suppurativa vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Cylteza je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Ak táto dávka nebude dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospelí s Crohnovou chorobou

Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg každý druhý týždeň o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejší účinok, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne a potom 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nebude dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s Crohnovou chorobou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a naplneného pera. Cyltezo preto nie je možné používať u detí, ktoré vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac

Zvyčajný dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne.

Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nebude dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Cylteza u dospelých s ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nebude dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s neinfekčnou uveitídou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých s neinfekčnou uveitídou je úvodná dávka 80 mg (ako dve injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Cylteza si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Cylteza pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Cyltezo sa môže podávať aj samostatne.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg

Cyltezo je dostupné len vo forme 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a naplneného pera. Cyltezo preto nie je možné používať u detí, ktoré vyžadujú menšiu ako celú 40 mg dávku. V prípade potreby inej dávky sa majú použiť iné lieky s obsahom adalimumabu, ktoré poskytujú túto možnosť.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Zvyčajná dávka Cylteza je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Spôsob a cesta podávania

Cyltezo sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobné pokyny na injekčné podávanie Cylteza sú uvedené v časti 7 „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Cylteza, ako máte

Ak ste si náhodne podali Cyltezo častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Cyltezo

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Cylteza, hneď ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Cyltezo

Rozhodnutie prestať používať Cyltezo prekonzultujte so svojim lekárom. Po skončení liečby sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredne ťažkého charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až 4 mesiace, alebo aj viac, po poslednej injekcii Cylteza.

Bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytol niektorý z týchto príznakov:

- silná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy,
- problémy s dýchaním, prehltaním,
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Čo najskôr povedzte lekárovi, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení,
- pocit slabosti alebo únavy,
- kašeľ,
- brnenie,
- znížená citlivosť,
- dvojité videnie,
- slabosť v rukách alebo nohách,
- opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí,
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, ako je pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia),
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc),
- bolesť hlavy,
- bolesť brucha,
- nevoľnosť a vracanie,
- vyrážka,
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky),
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy),
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu),
- infekcie ucha,

- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách),
- infekcie reprodukčného systému,
- infekcie močového ústrojenstva,
- mykotické infekcie,
- infekcie kĺbov,
- nezhubné nádory,
- rakovina kože,
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie),
- dehydratácia (odvodnenie organizmu),
- výkyvy nálady (vrátane depresie),
- úzkosť,
- poruchy spánku,
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú brnenie, pichanie alebo znížená citlivosť,
- migréna,
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh),
- poruchy zraku,
- zápal oka,
- zápal očného viečka a opuch oka,
- závrat (vertigo),
- pocit rýchleho tlkotu srdca,
- vysoký krvný tlak,
- návaly horúčavy,
- krvné podliatiny (hematóm – tvrdý opuch so zrazenou krvou),
- kašeľ,
- astma,
- dýchavičnosť,
- krvácanie do tráviaceho traktu,
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy),
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu),
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst),
- svrbenie,
- svrbivá vyrážka,
- tvorba modrín,
- zápal kože (napr. ekzém),
- lámavosť nechťov na rukách a nohách,
- zvýšené potenie,
- vypadávanie vlasov,
- vznik alebo zhoršenie psoriázy,
- svalové kŕče,
- krv v moči,
- ťažkosti s obličkami,
- bolesť na hrudníku,
- opuch (edém – nahromadenie tekutiny v tele, ktoré spôsobuje opuch postihnutého tkaniva),
- horúčka,
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám),
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),
- infekcie oka,
- bakteriálne infekcie,
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva),
- rakovina,
- vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a
- melanómu (druh rakoviny kože),

- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza),
- vaskulitída (zápal krvných ciev),
- trasenie,
- neuropatia (poškodenie nervov),
- mozgová príhoda,
- strata sluchu, hučanie v ušiach,
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je vynechávanie úderov srdca,
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov,
- infarkt myokardu,
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev,
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu),
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach),
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine),
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta,
- ťažkosti s prehĺtaním,
- opuch tváre,
- zápal žlčníka, žlčnikové kamene,
- stukovatenie pečene (nahromadenie tuku v pečeneových bunkách),
- nočné potenie,
- jazvy,
- abnormálny rozpad svalov,
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov),
- prerušovaný spánok,
- impotencia,
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň),
- ťažká alergická reakcia so šokom,
- skleróza multiplex,
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm - stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela),
- zastavenie činnosti srdca,
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc),
- perforácia čreva,
- hepatitída,
- reaktivácia hepatitídy B,
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela),
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži),
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku),
- opuch tváre súvisiaci s alergickými reakciami,
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka),
- syndróm podobný lupusu,
- angioedém (lokalizovaný opuch kože),
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná),
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože),
- zlyhanie pečene,
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa

odhaliť len pomocou krvných testov. Medzi ne patria:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- znížené hodnoty bielych krviniek,
- znížené hodnoty červených krviniek,
- zvýšené hodnoty tukov v krvi,
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšené hodnoty bielych krviniek,
- znížené hodnoty krvných doštičiek,
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi,
- abnormálne hladiny sodíka v krvi,
- znížené hodnoty vápnika v krvi,
- znížené hodnoty fosfátov v krvi,
- zvýšené hladiny cukru v krvi,
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi,
- prítomnosť autoprotilátok v krvi,
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cyltezo

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu/blistri/škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnené pero uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jedno naplnené pero Cylteza uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 14 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Hneď ako pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 14 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, kedy ste pero prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cyltezo obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú trihydrát octanu sodného, ľadová kyselina octová, dihydrát trehalózy, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Cyltezo a obsah balenia

Cyltezo 40 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný 0,8 ml číry až mierne opalescenčný roztok 40 mg adalimumabu.

Cyltezo naplnené pero je jednorazové bielo-zelené pero so sivým viečkom, ktoré obsahuje sklenenú injekčnú striekačku s Cyltezom. Na každej strane pera je okienko, cez ktoré vidieť roztok Cylteza vnútri injekčnej striekačky.

Naplnené pero Cyltezo je dostupné v baleniach obsahujúcich 1, 2, 4 a 6 naplnených pier. Balenie, ktoré obsahuje 1 naplnené pero, sa dodáva s 2 alkoholovými tampónmi (1 navyše). Pri baleniach, ktoré obsahujú 2, 4 a 6 naplnených pier, je ku každému naplnenému peru dodaný 1 alkoholový tampón. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Cyltezo môže byť dostupný ako naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach/Riss
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

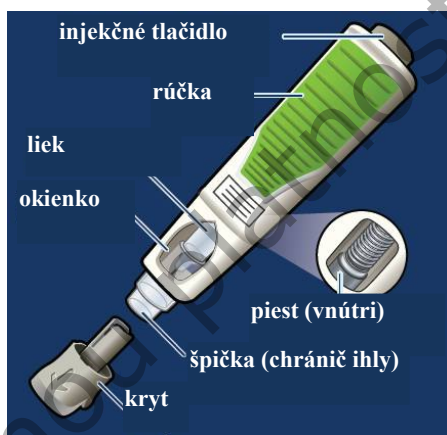
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod na použitie

- Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si podávať subkutánnu injekciu Cylteza pomocou naplneného pera. Najprv si pozorne prečítajte všetky pokyny a postupujte podľa nich.
- Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás budú informovať o spôsobe podávania injekcie.
- Injekciu si **NEPODÁVAJTE** sami, kým si nebudete istí, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
- Po náležitej inštrukcii si injekciu môžete podať sami alebo vám ju môže podať iná osoba, napríklad rodinný príslušník alebo priateľ.
- Každé naplnené pero použite len na jednu injekciu.
- Uchovávajte mimo dosahu detí.

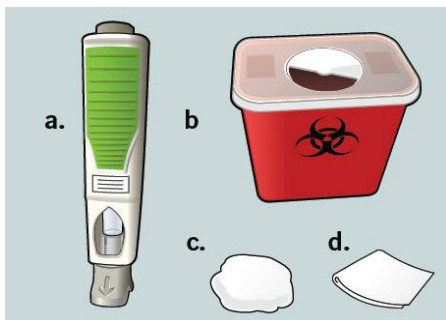
Naplnené pero Cyltezo

Naplnené pero Cyltezo je jednorazové naplnené pero, ktoré poskytuje vopred stanovenú dávku lieku.



- Kryt ihly snímte **AZ** tesne pred podaním injekcie (bod 6).

1. Pripravte si pomôcky



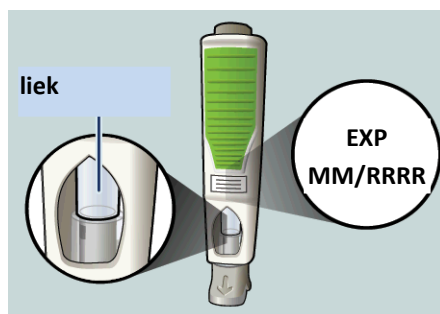
Na **čistý rovný povrch** si položte tieto pomôcky:

- jedno naplnené pero Cyltezo, vybrané z chladničky. **Počkajte 30 minút**, aby sa liek zohrial. Podanie studeného lieku môže byť nepríjemné;
- nádobu na ostré predmety (nie je súčasťou balenia);
- vatu alebo gázu (nie sú súčasťou balenia);

d) alkoholový tampón.

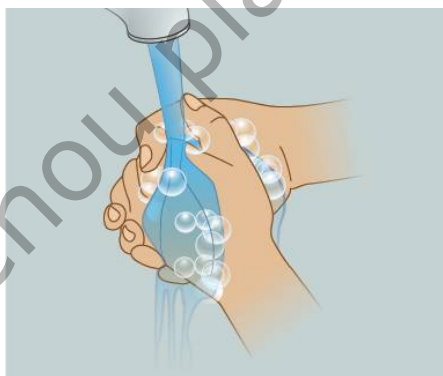
Ak nemáte všetky uvedené pomôcky, pred pokračovaním sa skontaktujte s lekárnikom.

2. Skontrolujte pero



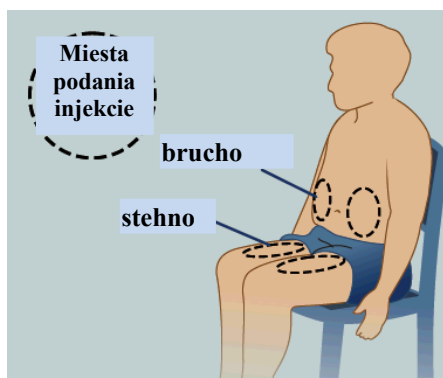
- Skontrolujte pero, liek Cyltezo a dátum expirácie.
- Je normálne vidieť jednu alebo viac vzduchových bublín v lieku.
- **NEPOUŽÍVAJTE** pero Cyltezo, ak:
 - uplynul dátum expirácie uvedený na pere alebo škatuľke,
 - je liek zakalený, zmenil farbu, zamrzol alebo obsahuje vločky alebo častice,
 - sa zdá, že pero je prasknuté, poškodené alebo z neho vyteká liek,
 - už bolo pero použité,
 - pero spadlo,
 - bolo pero ponechané na priamom svetle.

3. Umyte si ruky



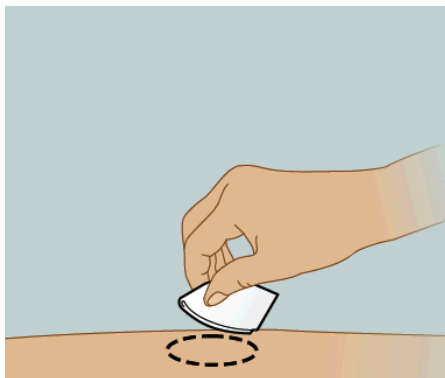
- Umyte si ruky mydlom a vodou a potom ich úplne vysušte.

4. Zvoľte miesto podania injekcie



- Zvoľte miesto v **hornej časti stehna alebo na bruchu** (najmenej 5 centimetrov od pupka).
- Pri každom podaní injekcie zvoľte iné miesto, najmenej 2,5 centimetra od predchádzajúceho miesta.
- Nevoľte boľavé alebo zjazvené miesta ani miesta s modrinami.
- Injekciu nepodávajte cez oblečenie.

5. Vyčistite miesto podania injekcie



- Alkoholovým tampónom vyčistite zvolené miesto podania injekcie.
- Tohto miesta sa už pred podaním injekcie nedotýkajte.

6. Snímte kryt



- Snímte kryt tak, že ho z pera rovno stiahnete. Kryt neotáčajte. Otáčanie krytom by mohlo poškodiť ihlu.
- Kryt odhoďte do nádoby na ostré predmety.

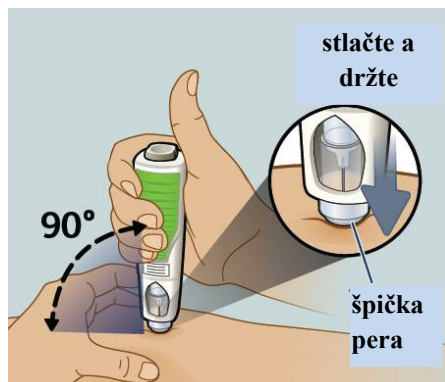
7. Stlačte kožu



- Jemne stlačte kožu okolo vyčisteného miesta podania injekcie a pevne ju držte. Do tohto zdvihnutého miesta na koži podáte injekciu.
- Pred podaním injekcie si prečítajte body 8. A – C, aby ste sa naučili správne si podať dávku.

8. Pred podaním injekcie si prečítajte body A – C, aby ste sa naučili správne si podať dávku

A. Pripravte sa na podanie dávky



- Pero držte vo zvislej polohe od miesta podania injekcie (v 90-stupňovom uhle). Snažte sa nezakryť okienko rukou.
- Pritlačte špičku pera pevne k stlačenému miestu podania injekcie. Injekčné tlačidlo sa odistí a bude pripravené na použitie.

B. Podajte dávku

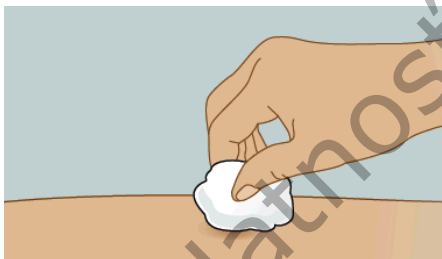


- Podajte **celú dávku**:
 - Stlačte raz injekčné tlačidlo (mali by ste počuť cvaknutie, ktoré naznačuje začiatok podávania injekcie), držte pero pritlačené pevne ku koži a **pomaly napočítajte do 10**.
 - Počas injekcie nepohybujte perom.
- Pred vybratím pera z kože sa presvedčte, že bola podaná celá dávka – piest (viditeľný v okienku) musí byť naspodku pera.

C. Vyberte pero z kože



- Vyberte pero z kože smerom kolmo nahor. Chránič ihly špičky pera sa automaticky posunie nadol a zakryje ihlu.
- V prípade potreby pritlačte na miesto podania injekcie vatú alebo gázu, aby sa zastavilo prípadné krvácanie.
- Miesto podania injekcie netrite.



9. Zlikvidujte pero



- Použité pero Cyltezo sa nepokúšajte znovu použiť.
- Celé pero Cyltezo odhodte do nádoby na ostré predmety.
- Nádobu na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Ak sa pri podávaní injekcie vyskytne nejaký problém, nepoužite ďalšie pero Cyltezo. Zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.