

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do rahlo opalescentna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Cyltezo je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Zdravilo Cyltezo je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da zdravilo Cyltezo upočasni hitrost napredovanja prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

## Juvenilni idiopatski artritis

### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

Adalimumab je v kombinaciji z metotreksatom indiciran za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Adalimumab je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Raziskave z adalimumabom pri bolnikih, mlajših od 2 let, niso bile izvedene.

### *Artritis, povezan z entezitisom*

Adalimumab je indiciran za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

## Aksialni spondiloartritis

### *Ankilozirajoči spondilitis (AS)*

Zdravilo Cyltezo je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

### *Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS*

Zdravilo Cyltezo je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, toda z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi CRP in/ali MRI, ki so nezadostno reagirali na ali ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil.

## Psoriatični artritis

Zdravilo Cyltezo je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen. Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da adalimumab upočasni hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov pri bolnikih s poliartikularno, simetrično podvrsto bolezni (glejte poglavje 5.1) in izboljša telesno funkcijo.

## Psoriaza

Zdravilo Cyltezo je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psoriaze v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

### Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Cyltezo je indiciran za zdravljenje hude psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

## Hidradenitis suppurativa (HS)

Zdravilo Cyltezo je indicirano za zdravljenje aktivne, zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko HS zdravljenje (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

## Crohnova bolezen

Zdravilo Cyltezo je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

## Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Cyltezo je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

## Ulcerozni kolitis

Zdravilo Cyltezo je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se ne odzovejo zadostno na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

## Uveitis

Zdravilo Cyltezo je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih s potrebo po zmanjšani uporabi kortikosteroidov ali pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje s kortikosteroidi neprimerno.

## Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Cyltezo je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri pediatričnih bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Cyltezo mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Cyltezo indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyltezo posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Cyltezo, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnike.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Cyltezo lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

## Odmerjanje

### Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov,

nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Cyltezo 40 mg vsak drugi teden, koristi zvečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv običajno pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem času ne odzove na zdravljenje je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

#### *Prekinitev uporabe*

Morda bo potrebno uporabo prekiniti, npr. pred operacijo ali če se pojavi resna okužba.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je adalimumab po ponovni uvedbi, ki je sledila prekinitvi za 70 dni ali več, dosegel enako velik klinični odziv in je imel podobne varnostne značilnosti kot pred prekinitvijo.

#### Ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS in psoriatični artritis

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS in pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

#### Psoriza

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo za odrasle bolnike je začetni odmerek 80 mg subkutano in nato 40 mg subkutano vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku.

Če se bolnik med tem obdobjem ne odzove, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 16 tednov, potrebno ponovno skrbno razmisliti.

Od 16. tedna dalje lahko bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo Cyltezo 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. Koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja s 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden je treba ponovno natančno pretehtati pri bolniku z nezadostnim odzivom na zdravljenje po povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1). Če je dosežen zadosten odziv na zdravljenje s 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, se lahko odmerek pozneje zmanjša na 40 mg vsak drugi teden.

#### Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Cyltezo pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (apliciran v obliki štirih 40 mg injiciranj na dan ali z dvema 40 mg injiciranjema na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan (apliciran v obliki dveh 40 mg injiciranj v enem dnevu). Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (aplicirano v obliki dveh 40 mg injicij v enem dnevu). Med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo bolnik izpira HS lezije s topikalnim antiseptikom.

Če se bolniku stanje po 12. tednih ne izboljša, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 12 tednov potreben natančen ponoven premislek.

Če je potrebno zdravljenje prekiniti, lahko ponovno uvedete zdravljenje z zdravilom Cyltezo z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (glejte poglavje 5.1).

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično pretehtati (glejte poglavje 5.1).

### Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Cyltezo med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (aplicirano kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden (aplicirano kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu). Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati zdravilo Cyltezo, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Cyltezo znova uvesti. Izkušenj s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Cyltezo 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Cyltezo na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

### Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Cyltezo med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom 160 mg 0. teden (aplicirano kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden (aplicirano kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu). Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Cyltezo 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Cyltezo na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv po navadi dosežen v 2-8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, zdravljenja z zdravilom Cyltezo ni priporočljivo nadaljevati.

### Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Cyltezo za odrasle bolnike z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerek vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku. O začetku zdravljenja samo z adalimumabom so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Cyltezo se lahko začne v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali z drugimi nebiološkimi imunomodulatorji. Kortikosteroide, ki se jih daje sočasno, se lahko postopoma ukinja v skladu s klinično prakso, z začetkom dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Cyltezo.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

## Posebne populacije

### *Starejši*

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

### *Okvara ledvic in/ali jeter*

Adalimumaba pri tej populaciji bolnikov niso preučili. Priporočila odmerjanja niso možna.

### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge/napoljenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

### Juvenilni idiopatski artritis

#### Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti

Priporočeni odmerek adalimumaba za bolnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, stare 2 leti in več, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Cyltezo se aplicira vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

#### **Preglednica 1: Odmerek zdravila Cyltezo pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom**

Telesna masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

- Navedba smiselno ni potrebna. Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge/napoljenega injekcijskega peresnika.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, adalimumab za to indikacijo ni namenjen.

#### Artritis, povezan z entezitisom:

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, stare 6 let in več, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Cyltezo se aplicira vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

#### **Preglednica 2: Odmerjanje zdravila Cyltezo pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom**

Telesna masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

- Navedba smiselno ni potrebna. Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge/napoljenega injekcijskega peresnika.

Adalimumaba niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

#### Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo pri bolnikih s psorizo v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Cyltezo se aplicira v obliki subkutane injekcije.

#### **Preglednica 3: Odmerjanje zdravila Cyltezo pri pediatričnih bolnikih s psorizo v plakih**

Telesna masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	-
≥ 30 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku

- Navedba smiselno ni potrebna. Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge/napoljenega injekcijskega peresnika.

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z adalimumabom, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljenja.

Varnost adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s psorizo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Pri otrocih, starih manj kot 4 leta, adalimumab za to indikacijo ni namenjen.

#### Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (starejših od 12 let, ki tehtajo najmanj 30 kg)

Kliničnih preskušanjih z adalimumabom pri mladostnikih s HS ni. Odmerjanje adalimumaba pri teh bolnikih je bilo določeno na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Cyltezo 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS.

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, vnovič skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Cyltezo znova uvesti, kakor je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti



(glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Adalimumab ni namenjen za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let, za to indikacijo.

#### Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Cyltezo se aplicira v obliki subkutane injekcije.

#### **Preglednica 4: Odmerjanje zdravila Cyltezo pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo**

Telesna masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu</li></ul> <p>V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu</li></ul>	40 mg vsak drugi teden

- Navedba smiselno ni potrebna. Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge/napoljenega injekcijskega peresnika.

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se lahko odmerek poveča:

- < 40 kg: Navedba smiselno ni potrebna. Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge/napoljenega injekcijskega peresnika.
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je treba skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Adalimumab ni namenjen za uporabo pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo.

#### Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Cyltezo se aplicira v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z adalimumabom pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

#### **Preglednica 5: Odmerjanje zdravila Cyltezo pri pediatričnih bolnikih z uveitisom**

Telesna masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

- Navedba smiselno ni potrebna. Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge/napoljenega injekcijskega peresnika.

Na začetku zdravljenja z adalimumabom se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba adalimumaba pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se koristi in tveganja neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

#### Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba pri otrocih, starih od 4 do 17 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Adalimumab ni namenjen za uporabo pri otrocih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo.

#### Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankiloznim spondilitisom

Adalimumab ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikaciji ankilozni spondilitis in psoriatični artritis.

#### Način uporabe

Zdravilo Cyltezo se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so na voljo v navodilu za uporabo.

Farmacevtska oblika primerna za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, ki potrebujejo manj kot polni 40 mg odmerka, ni na voljo.

Za dajanje polnega 40 mg odmerka je bolnikom na voljo 40 mg napolnjena injekcijska brizga/napolnjeni injekcijski peresnik.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom, da bi izboljšali sledljivost bioloških zdravil, morata biti ime in številka serije uporabljenega zdravila jasno zabeležena.

#### Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste TNF, so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Cyltezo natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko izločanje adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Cyltezo se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Cyltezo pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Cyltezo prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Cyltezo je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

#### *Resne okužbe*

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepsa, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

#### Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyltezo je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v bolnikovo opozorilno kartico. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabeledih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Cyltezo ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Cyltezo zelo natančno pretehtati.

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Cyltezo začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Cyltezo razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z adalimumabom ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje teže, nekoliko zvišano telesno temperaturo).

## *Druge oportunistične okužbe*

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druga sistemska bolezen (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Cyltezo nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljenja potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

## Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opažali pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z adalimumabom) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyltezo testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Cyltezo, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Cyltezo prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

## Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), z adalimumabom vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Cyltezo pri bolnikih z obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Cyltezo. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyltezo in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

## Alergijske reakcije

V kliničnih preskušanjih so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z adalimumabom. Z adalimumabom povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih preskušanjih pojavljale občasno. Po uporabi adalimumaba so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Cyltezo nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

## *Občutljivost na suh naravni kavčuk/lateks*

Notranji del pokrovčka injekcijske brizge (pokrovček igle) vsebuje naravni kavčuk (lateks). Ta lahko povzroča hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih na lateks.

## Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z adalimumabom, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektivskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

## Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti  $\leq 18$  let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični T-celični limfom. Ta redka oblika T-celičnega limfoma ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatospleničnih T-celičnih limfomov pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati možno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Cyltezo. Tveganja za razvoj hepatospleničnega T-celičnega limfoma pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Cyltezo, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z adalimumabom nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Cyltezo pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Cyltezo in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazom, ki so kdaj prejeli PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklvih celic pri bolnikih, zdravljenih z TNF-antagonisti, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

## Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila Cyltezo pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Cyltezo.

## Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z adalimumabom opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Cyltezo, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu *in utero*, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

## Kongestivno srčno popuščanje

V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Cyltezo uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Cyltezo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Cyltezo prekiniti.

## Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Cyltezo lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z zdravilom Cyltezo na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Cyltezo pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Cyltezo ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

## Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonistu TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARDS (tj. anakinra in abacept) ali z drugimi antagonistu TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

## Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

## Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da adalimumab ne poslabša in ne povzroči striktur.

## Starejši

Pogostost resnih okužb je bila pri bolnikih starejših od 65 let, ki so prejeli adalimumab, večja (3,7 %) kot pri bolnikih mlajših od 65 let (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebna pri zdravljenju starejših.

## Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

## Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritidom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritidom in psoriatičnim artritidom, ki so adalimumab jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bil adalimumab uporabljen skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba adalimumaba brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila Cyltezo in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

Kombinacija zdravila Cyltezo in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Cyltezo.

### Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1,31, 95 % interval zaupanja 0,38-4,52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1,14, 95 % interval zaupanja 0,31-4,16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1,10 (95 % interval zaupanja 0,45-2,73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovno raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF $\alpha$ , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni zdravilu Cyltezo *in utero*, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji zdravila Cyltezo, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

#### Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0.1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Cyltezo lahko uporablja med dojenjem.

#### Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Cyltezo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Cyltezo se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).



## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskali pri 9.506 bolnikih v ključnih kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključile bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitizmom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriaro, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Ključne kontrolirane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6.089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali adalimumab, in 3.801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim delom ključnih študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejela adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so kot neželene učinke navajali okužbe (kot so nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis), reakcije na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobol in mišično-skeletno bolečino.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. TNF-antagonisti, kot je adalimumab, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku.

V povezavi z jemanjem adalimumaba so poročali tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

### Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila in jih razvršča po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 6 spodaj: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V stolpcu organski sistem se pojavi znak zvezdica (\*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

**Preglednica 6: Neželeni učinki**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe dihal (vključno z okužbo spodnjih in zgornjih dihal, pljučnico, sinusitisom, faringitisom, nazofaringitisom in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepsom, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z paronihijo, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpesom zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe rodil (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe sečil (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokidiodomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis <sup>1)</sup>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, razen melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom), benigni tumor
	občasni	limfom**, novotvorbe na parenhimskih organih (vključno z rakom dojke, novotvorbo na pljučih in novotvorbo na ščitnici), melanom**
	redki	levkemija <sup>1)</sup>
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom <sup>1)</sup> , karcinom Merklvih celic (nevroendokrini karcinom kože) <sup>1)</sup>

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti  pogosti  občasni  redki	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija  levkocitoza, trombocitopenija  idiopatska trombocitopenična purpura  pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti  občasni  redki	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)  sarkoidoza <sup>1)</sup> , vaskulitis  anafilaksa <sup>1)</sup>
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti  pogosti	zvišanje lipidov  hipokaliemija, hiperurikemija, nenormalna raven natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfotemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti  pogosti  občasni  redki	glavobol  parestezije (vključno s hipoestezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin  možgansko-žilni dogodki <sup>1)</sup> , tremor, nevropatija  multipla skleroza, demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, Guillain-Barréjev sindrom) <sup>1)</sup>
Očesne bolezni	pogosti  občasni	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, blefaritis, otekanje oči  diplopija

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti  občasni	vertigo  izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti  občasni  redki	tahikardija  miokardni infarkt <sup>1)</sup> , aritmija, kongestivno srčno popuščanje  zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti  občasni	hipertenzija, zardevanje, hematom  aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti  občasni  redki	astma, dispneja, kašelj  pljučna embolija <sup>1)</sup> , intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija <sup>1)</sup>  pljučna fibroza <sup>1)</sup>
Bolezni prebavil	zelo pogosti  pogosti  občasni  redki	bolečine v trebuhu, navzea in bruhanje  krvavitev v prebavilih, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom  pankreatitis, disfagija, edem obraza  intestinalna perforacija <sup>1)</sup>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti  občasni  redki	zvišani jetrni encimi  vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi  Hepatitis, reaktivacija hepatitisa B <sup>1)</sup> ,

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	neznana pogostnost	avtoimunski hepatitis <sup>1)</sup> odpoved jeter <sup>1)</sup>
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmpiantarno pustularno psorizo) <sup>1)</sup> , urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), oniholiza, čezmerno znojenje, alopecija <sup>1)</sup> , srbenje
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem <sup>1)</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1)</sup> , angioedem <sup>1)</sup> , kožni vaskulitis <sup>1)</sup> , lihenoidna reakcija <sup>1)</sup>
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa <sup>1)</sup>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišično-skeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom, podoben lupusu <sup>1)</sup>
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranja)
	pogosti	bolečina v prsih, edemi, povišana telesna temperatura <sup>1)</sup>
	občasni	vnetje

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Preiskave*	pogosti	motnje koagulacije in krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

\* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8

\*\* Vključno pri podaljšanih študijah brez placeba

<sup>1)</sup> Vključno s podatki iz spontanega poročanja

### Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil bolnikov s HS, ki so bili tedensko zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

### Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Spremembe na mestu injiciranja*

V ključnih preskušanjih pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab, v primerjavi s 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

#### *Okužbe*

V ključnih kontroliranih preskušanjih pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z adalimumabom.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z adalimumabom so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

#### *Malignomi in limfoproliferativne bolezni*

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušnji adalimumaba zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih

bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psorizao v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušnji z adalimumabom izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih ključnih preskušanj z adalimumabom pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez rentgenskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psorizao, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95-% interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1.000 bolnikov-let med 5.291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1.000 bolnikov-let med 3.444 kontrolnimi bolniki (mediana zdravljenja pri prvih je bila 4,0 mesece in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95-% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1.000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95-% interval zaupanja) ploščatoceličnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95-% interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene nadaljevalne študije z mediano trajanja približno 3,3 leta s 6.427 bolniki in prek 26.439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1.000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1.000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1.000 bolnikov-let.

V obdobju trženja od januarja 2003 do decembra 2010 je bil pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom zabeležen delež malignomov približno 2,7 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem T-celičnemu limfomu (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3.441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

#### *Dogodki povezani s hepatobiliarnim sistemom*

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, so se zvišanja ALT  $\geq 3$  x zgornja normalna meja (ULN, Upper Limits of Normal) pojavila pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, so se zvišanja ALT  $\geq 3$  x ULN pojavila pri 6,1 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT  $\geq 3$  x ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri

bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT  $\geq 3 \times$  ULN pojavilo pri 0,9 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT  $\geq 3 \times$  ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejeli imunosupresive ob začetku preskušanja.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s psorizao s plaki in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT  $\geq 3 \times$  ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj ALT  $\geq 3 \times$  ULN ni prišlo v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psorizao v plakih.

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT  $\geq 3 \times$  ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih zdravljenih z adalimumabom in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT  $\geq 3 \times$  ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih preskušanjih, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnjim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab.

#### *Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina*

V študijah Crohnove boleznijo pri odraslih so pri sočasni uporabi adalimumaba in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z adalimumabom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kratno priporočen odmerek.



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB04.

Zdravilo Cyltezo je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z  $IK_{50}$  0,1-0,2 nM).

#### Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opazili hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Z adalimumabom zdravljenim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem ekspresije TNF $\alpha$ . Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3.000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih  $\geq 18$  let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih  $\geq 18$  let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg adalimumaba v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebo vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritidom, starih  $\geq 18$  let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg adalimumaba in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg adalimumaba/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritidom, starih  $\geq 18$  let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritidu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Primarni opazovani dogodek v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarni opazovani dogodek v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarni opazovani dogodek študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bil dodaten primarni opazovani dogodek po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarni opazovani dogodek tudi spremembe v kakovosti življenja.

#### *Odziv po ACR*

Odstotek bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 7.

**Preglednica 7: Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)**

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I <sup>a**</sup>		Študija revmatoidnega artritisa II <sup>a**</sup>		Študija revmatoidnega artritisa III <sup>a**</sup>	
	placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 63	placebo n = 110	adalimumab <sup>b</sup> n = 113	placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

<sup>a</sup> Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

<sup>b</sup> 40 mg adalimumaba vsak drugi teden

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\* p < 0,01, adalimumab v prim. s placebom

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti boleznin in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo (p < 0,001).

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so z adalimumabom zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejšo in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 8).

**Preglednica 8: Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)**

Odziv	MTX n = 257	adalimumab n = 274	adalimumab/M TX n = 268	Vrednost p <sup>a</sup>	Vrednost p <sup>b</sup>	Vrednost p <sup>c</sup>
ACR 20						
52. teden	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. teden	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. teden	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. teden	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. teden	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. teden	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

<sup>a</sup> Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

<sup>b</sup> Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

<sup>c</sup> Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ( $p < 0,001$ ) in monoterapije z adalimumabom ( $p < 0,001$ ). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ( $p = 0,447$ ). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z adalimumabom ali kombinirano zdravljenje z adalimumabom/metotreksatom in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z adalimumabom. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

#### *Rentgenografski odziv*

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene (TSS, Total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 9) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

**Preglednica 9: Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III**

	placebo/MTX <sup>a</sup>	adalimumab/ MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX- adalimumab/MTX (95-% interval zaupanja <sup>b</sup> )	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Ocena ZSS <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotreksat

<sup>b</sup> 95-% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom

<sup>c</sup> na podlagi analize rangov

<sup>d</sup> zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 10).

**Preglednica 10: Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V**

Odziv	MTX n = 257 (95-% interval zaupanja)	adalimumab n = 274 (95-% interval zaupanja)	adalimumab/ MTX n = 268 (95-% interval zaupanja)	vrednost p <sup>a</sup>	vrednost p <sup>b</sup>	vrednost p <sup>c</sup>
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

<sup>b</sup> Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

<sup>c</sup> Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne

Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z adalimumabom in kombinacijo adalimumab/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

#### *Kakovost življenja in telesna funkcija*

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določen primarni opazovani dogodek po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami adalimumaba izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/scheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkomoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kvalitete življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ( $p < 0,001$ ) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z adalimumabom; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

#### *Juvenilni idiopatski artritis (JIA)*

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)*

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritiskom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogosteje negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

##### pJIA I

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritiskom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljeni z metotreksatom in zdravljeni brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil in/ali prednizona ( $\leq 0,2$  mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m<sup>2</sup> (do največ 40 mg) adalimumaba vsak drugi teden. Preglednica 11 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, srednjem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

**Preglednica 11: Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo**

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, srednji in največji odmerek
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv "Pediatric ACR" 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje  $\geq 3$  od 6 osnovnih meril Pediatric ACR za  $\geq 30\%$  v primerjavi z izhodiščem,  $\geq 2$  aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za  $> 30\%$ . Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

**Preglednica 12: Odzivi Ped ACR 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu**

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv "Ped ACR" 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	adalimumab/MTX (n = 38)	placebo/MTX (n = 37)	adalimumab (n = 30)	alacebo (n = 28)
Zagon bolezni na koncu 32-tedenskega obdobja <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Mediana časa do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

<sup>a</sup> Odzivi "Ped ACR" 30/50/70 so bili 48. teden značilno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden (n = 144), so se odzivi "Pediatric ACR" 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo adalimumaba in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem z adalimumabom samo. Z upoštevanjem teh ugotovitev je zdravila Cyltezo priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

**pJIA II**

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v odprti, multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m<sup>2</sup> telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkratni odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSPVZ.

12. teden je bil odziv PedACR30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi

podatki). Deleži preiskovancev s PedACR50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Pediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Pediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejeli adalimumab. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preiskovancev.

#### *Artritis, povezan z entezitizom*

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitizom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m<sup>2</sup> telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejeli 24 mg/m<sup>2</sup> telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim odstotnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana odstotna sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejela adalimumab v primerjavi z -11,6 % (mediana odstotna sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu za 26 od 31 (84 %) bolnikov v skupini bolnikov, ki je prejela adalimumab, ki so ostali v študiji. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Pediatric ARC 50 in Pediatric ARC 70.

#### Aksialni spondiloartritis

##### *Ankilozirajoči spondilitis (AS)*

Adalimumab 40 mg so vsak drugi teden ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1 %) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4 %) bolnikov pa glukokortikoide. Slepljenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci (n = 215, 54,7 %), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faze pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije pri ankilozirajočem spondilitisu I pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (preglednica 13).



**Preglednica 13: Odzivi učinkovitosti v študiji pri ankilozirajočem spondilitisu, kontrolirani s placebom - študija I Zmanjšanje znakov in simptomov**

Odziv	placebo n = 107	adalimumab n = 208
ASAS <sup>a</sup> 20		
2. teden	16 %	42 %***
12. teden	21 %	58 %***
24. teden	19 %	51 %***
ASAS 50		
2. teden	3 %	16 %***
12. teden	10 %	38 %***
24. teden	11 %	35 %***
ASAS 70		
2. teden	0 %	7 %**
12. teden	5 %	23 %***
24. teden	8 %	24 %***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
2. teden	4 %	20 %***
12. teden	16 %	45 %***
24. teden	15 %	42 %***

\*\*\*, \*\* Statistično značilno pri  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  za vse primerjave med adalimumabom in placebom po 2, 12 in 24 tednih

<sup>a</sup> Ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

<sup>b</sup> Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa

Bolniki, ki so dobivali adalimumab, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu (ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri ankilozirajočem spondilitisu II pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

#### *Aksialni spondiloarthritis brez radiografskega dokaza za AS*

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Študija nr-axSpA I je proučila bolnike z aktivnim nr-axSpA. Študija nr-axSpA II je bila študija prenehanja zdravljenja pri bolnikih z aktivnim nr-axSpA, ki so med zdravljenjem z adalimumabom v odprti fazi zdravljenja dosegli remisijo.

#### Študija nr-axSpA I

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I pri 185 bolnikih z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni po BASDAI) je bila 6,4 pri bolnikih zdravljenih z adalimumabom in 6,5 pri bolnikih na placebo), ki so nezadostno reagirali na ali niso prenašali vsaj enega NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID.

33 (18 %) bolnikov je bilo na začetku sočasno zdravljenih z modifikatorji bolezni ali protirevmatskimi zdravili in 146 (79 %) bolnikov z nesteroidnimi antirevmatikami. Dvojno slepi periodi je sledila odprta perioda, v kateri so bolniki prejeli adalimumab 40 mg vsak drugi teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom v primerjavi s placebom (preglednica 14).

## Preglednica 14: Odziv učinkovitosti v s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I

Dvojno slepa Odziv v 12. tednu	placebo n = 94	adalimumab n = 91
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delno izboljšanje	5 %	16 %*
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 %**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolezen	4 %	24 %***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MRI sakroiliakalnih sklepov <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI hrbtenice <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

<sup>a</sup> ASAS = ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (Assessments in Spondyloarthritis international Society)

<sup>b</sup> BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> ASDAS = ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

<sup>d</sup> povprečna sprememba od začetka zdravljenja

<sup>e</sup> n = 91 placebo in n = 87 adalimumab

<sup>f</sup> hs-CRP = C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (high sensitivity C-Reactive Protein) (mg/l)

<sup>g</sup> n = 73 placebo in n = 70 adalimumab

<sup>h</sup> SPARCC = Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloarthritis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

<sup>i</sup> n = 84 placebo in adalimumab

<sup>j</sup> n = 82 placebo in n = 85 adalimumab

\*\*\*, \*\*, \* Statistično pomembno pri  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  in  $< 0,05$ , v tem zaporedju, za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Pri podaljšanih študijah brez placeba se je pri zdravljenju z adalimumabom izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

### Zaviranje vnetja

Statistično izboljšanje znakov vnetja, merjenih s C-reaktivnim proteinom z veliko občutljivostjo (hs-CRP) in z magnetno resonanco (MRI) sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice, se je ohranilo pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, do 156. tedna oz. do 104. tedna, v tem zaporedju.

### Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so ocenjevali s pomočjo vprašalnikov HAQ-S in SF-36. Adalimumab je pokazal statistično večje izboljšanje skupnega števila točk v HAQ-S vprašalniku in točk v telesni komponenti (PCS, Physical Component Score) v SF-36 vprašalniku od začetka do 12. tedna v primerjavi s placebom. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije se je pri podaljšanih študijah brez placeba ohranjalo do 156. tedna.

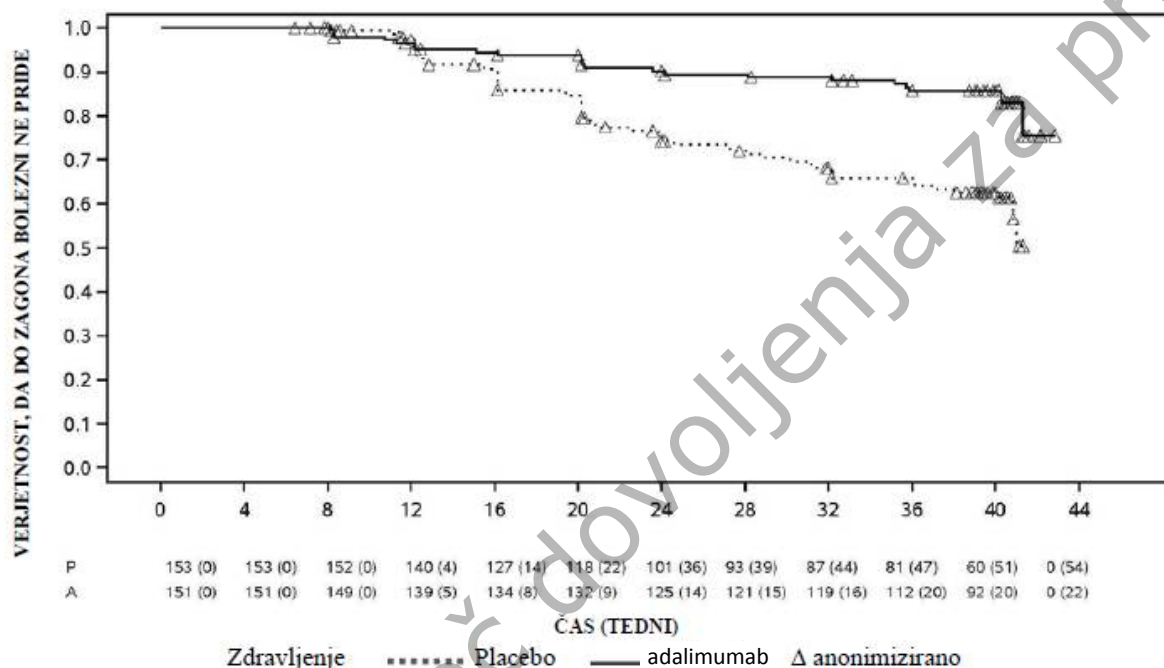
### Študija nr-axSpA II

673 bolnikov z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI] je bila 7,0), ki so imeli nezadosten odgovor na vsaj dva NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID, je bilo vključenih v odprto fazo študije nr-axSpA II, v kateri so prejeli adalimumab 40 mg vsak drugi teden 28 tednov. Ti bolniki so imeli tudi objektivne znake vnetja sakroiliakalnih sklepov ali hrbtenice na MRI ali povišan hs-CRP. Bolniki, ki so v odprti fazi dosegli trajno remisijo za vsaj 12 tednov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v 16., 20., 24. in 28. tednu), so bili nato randomizirani tako, da so prejeli bodisi nadaljevalno zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden (N = 152) ali placebo (N = 153) dodatnih 40 tednov v dvojno slepem, s placebom kontroliranim obdobju (celotno trajanje študije 68 tednov). Preiskovanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega

zagona bolezn, so kot rešilno zdravljenje prejeli adalimumab 40 mg vsak drug teden vsaj 12 tednov.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezn do 68. tedna študije. Ponovni zagon bolezn je bil opredeljen kot ASDAS  $\geq 2,1$  pri dveh zaporednih obiskih štiri tedne narazen. Pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli adalimumab, v dvojno slepem obdobju ni prišlo do ponovnega zagona bolezn v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (70,4 % v primerjavi s 47,1 %,  $p < 0,001$ ) (slika 1).

**Slika 1: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do ponovnega zagona bolezn v študiji nr-axSpA II**



Opomba: P = Placebo (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezn)); A = adalimumab (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezn)).

Med 68 bolniki iz skupine namenjene prenehanju zdravljenja pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezn, jih je 65 zaključilo 12 tednov trajajoče rešilno zdravljenje z adalimumabom, od tega jih je 37 (56,9 %) po 12 tednih ponovne odprte faze zdravljenja ponovno doseglo remisijo (ASDAS < 1,3).

Rezultati do 68. tedna so pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli adalimumab v primerjavi z bolniki, ki so bili v skupini za prenehanje zdravljenja v dvojno slepem obdobju študije (preglednica 15).

**Preglednica 15: Odziv učinkovitosti v s placebom kontroliranem obdobju študije nr-axSpA II**

Dvojno slepa Odziv v 68. tednu	placebo N = 153	adalimumab N = 152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS <sup>a</sup> delno izboljšanje	26,8 %	42,1%**
ASDAS <sup>c</sup> neaktivna bolezen	33,3 %	57,2%***
Delni zagon bolezn <sup>d</sup>	64,1 %	40,8%***

<sup>a</sup> ocena spondiloartritičnega mednarodnega združenja (Assessment of Spondyloarthritis international Society)

<sup>b</sup> izhodišče je določeno kot izhodišče odprte faze, ko imajo bolniki aktivno bolezen

<sup>c</sup> ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

<sup>d</sup> Delni zagon bolezn<sup>d</sup> je določen kot ASDAS  $\geq 1,3$  vendar  $< 2,1$  pri dveh zaporednih obiskih.

\*\*\*, \*\* Statistično značilno s  $p < 0,001$  in  $< 0,01$  (v tem zaporedju) za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

### Psoriatični artritis

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hujim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študijah pri psoriatičnem artritisu I in II. Študija pri psoriatičnem artritisu I je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50 % od teh je jemalo metotreksat. Študija pri psoriatičnem artritisu II je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo. Po koncu obeh študij so 383 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno študijo, med katero so bolniki dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti adalimumaba pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu.

**Preglednica 16: Odziv ACR v študijah pri psoriatičnem artritisu, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)**

Odziv	Študija pri psoriatičnem artritisu I		Študija pri psoriatičnem artritisu II	
	placebo n = 162	adalimumab n = 151	placebo n = 49	adalimumab n = 51
ACR 20				
12. teden	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. teden	15 %	57 %***	np	np
ACR 50				
12. teden	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. teden	6 %	39 %***	np	np
ACR 70				
12. teden	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. teden	1 %	23 %***	np	np

\*\*\*  $p < 0,001$  za vse primerjave med adalimumabom in placebom

\*  $p < 0,05$  za vse primerjave med adalimumabom in placebom

np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji pri psoriatičnem artritisu I so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje. Odziv po ACR se je v odprti nadaljevalni študiji ohranil do 136 tednov.

Rentgenografske spremembe so ocenjevali v študijah psoriatičnega artritisa. Rentgenske posnetke dlani, zapestij in stopal so naredili izhodiščno in 24. teden med dvojno slepim obdobjem, med katerim

so bolniki dobivali adalimumab ali placebo, in 48. teden, ko so vsi bolniki odprto dobivali adalimumab. Za oceno so uporabili modificirani celotni seštevek po Sharpu (mTSS, modified Total Sharp Score), ki je vključil distalne interfalangealne sklepe (tj. ni bil enak TSS, ki se uporablja za revmatoidni artritis).

V primerjavi s placebom je zdravljenje z adalimumabom upočasnilo hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov, ocenjeno s spremembo mTSS od izhodišča. Sprememba je bila (povprečje  $\pm$  standardni odklon)  $0,8 \pm 2,5$  v skupini s placebom (po 24 tednih) in  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $p < 0,001$ ) v skupini z adalimumabom (po 48 tednih).

Pri 84 % preiskovancev, ki so dobivali adalimumab in od izhodišča do 48. tedna niso imeli rentgenografsko vidnega napredovanja ( $n = 102$ ), se takšno napredovanje tudi do 144. tedna zdravljenja ni pojavilo. Ob zdravljenju z adalimumabom so v primerjavi s placebom 24. teden ugotovili statistično značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjeno s HAQ in vprašalnikom SF-36 (Short Form Health Survey). Izboljšanje telesnega delovanja je trajalo še med odprto nadaljevalno študijo do 136. tedna.

### Psoriaza

Varnost in učinkovitost adalimumaba so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazom v plakih (zajete  $\geq 10$  % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriazom (PASI, Psoriasis Area and Severity Index)  $\geq 12$  ali  $\geq 10$ ), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazom I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazom v plakih s sočasno psoriazom na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psoriazom III).

Študija pri psoriazom I (REVEAL) je ocenila 1.212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so odprto dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI  $\geq 75$  in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA, Physician's Global Assessment) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazom II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg adalimumaba in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo adalimumaba in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI  $\geq 50$ , odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" ( $< 1$  %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriazom 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejeli vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazom I in II je bil primarni opazovani dogodek delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 17 in 18).

**Preglednica 17: Študija pri psoriazii I (REVEAL) – rezultati učinkovitosti po 16 tednih**

	<b>placebo</b> <b>n = 398</b> <b>n (%)</b>	<b>adalimumab 40 mg vsak 2. teden</b> <b>n = 814</b> <b>n (%)</b>
PASI $\geq$ 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab v primerjavi s placebom

**Preglednica 18: Študija pri psoriazii II (CHAMPION) – rezultati učinkovitosti po 16 tednih**

	<b>placebo</b> <b>n = 53</b> <b>n (%)</b>	<b>metotreksat</b> <b>n = 110</b> <b>n (%)</b>	<b>adalimumab 40 mg vsak 2. teden</b> <b>n = 108</b> <b>n (%)</b>
PASI $\geq$ 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
PGA: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumab v primerjavi s placebom

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab v primerjavi z metotreksatom

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab v primerjavi s placebom

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazii I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali adalimumab ( $p < 0,001$ ). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI  $< 50$  glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriazii I prejelo stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriazii sčasoma znova pojavili; mediana časa do ponovitve simptomov psoriazii (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI, Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 24. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerok povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih in psoriazo na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerok ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov.

V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo PGA "čisto" ali "skoraj čisto" za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0,014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerok vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F, Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 19). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina  $\geq 10$  % (60 % bolnikov) in telesna površina  $< 10$  % in  $\geq 5$  % (40 % bolnikov)).

#### Preglednica 19: Študija pri psoriazi IV – rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Opazovani dogodek	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odprta
	placebo n = 108	adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 109	placebo n = 108	adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 109	adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F čisto/minimalno in $\geq$ izboljšanje za 2 razreda (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

#### Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psoriazo v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA, Physician's Global Assessment)  $\geq 4$  ali  $> 20$  % zajete telesne površine ali  $> 10$  % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI, Psoriasis Area and Severity Index)  $\geq 20$  ali  $\geq 10$  s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejeli adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1 - 0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ

25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

**Preglednica 20: Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazom v plakih**

	MTX <sup>a</sup> n = 37	adalimumab 0,8 mg/kg vsak drugi teden n = 38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno <sup>c</sup>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

<sup>c</sup> p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 oseb) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 oseb).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali vnetnimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli adalimumab 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejeli adalimumab 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v vseh populacijah z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.



## Klinični odziv

Zmanjšanje vnetnih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR, Hidradenitis Suppurativa Clinical Response); najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in vnetnih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število. Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numerične ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 21). Bolniki, zdravljeni z adalimumabom, so imeli statistično pomembno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12. tednih zdravljenja.

### Preglednica 21: Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	Študija HS I		Študija HS II	
	placebo	adalimumab 40 mg vsak teden	placebo	adalimumab 40 mg vsak teden
Klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR) <sup>a</sup>	n = 154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %)*	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % zmanjšanje bolečine na koži <sup>b</sup>	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 v primerjavi s placebom

<sup>a</sup> Med vsemi randomiziranimi bolniki.

<sup>b</sup> Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.

Zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak teden statistično zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, je v primerjavi s tistimi, ki so bili v skupini z adalimumabom, je v prvih 12. tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja (DLQI, Dermatology life quality index, v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom (TSQM, Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 (v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z adalimumabom vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 22).

**Preglednica 22: Delež bolnikov<sup>a</sup>, ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)<sup>b</sup> v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje adalimumaba vsak teden v 12. tednu**

	<b>placebo (ukinitev zdravljenja) n = 73</b>	<b>adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 70</b>	<b>adalimumab 40 mg vsak teden n = 70</b>
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg adalimumaba po 12. tednih zdravljenja.

<sup>b</sup> Bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali pri njih ni bilo izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so se šteli kot bolniki brez odgovora ("nonresponders").

Med bolniki, ki z vsaj delnim odzivom v 12. tednu, in ki so prejeli neprekinjeno tedensko terapijo adalimumaba vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 % in v 96. tednu 65,1 %. Daljše, 96-tedensko zdravljenje z adalimumabom 40 mg na teden ni razkrilo novih izsledkov v zvezi z varnostjo.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z adalimumabom ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi adalimumaba 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

#### Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih študij z adalimumabom pri mladostnikih s HS ni. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih, pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

#### Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1.500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI]  $\geq 220$  in  $\leq 450$ ) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI  $< 150$ ) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI  $\geq 70$ ) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 23.

**Preglednica 23: Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)**

	Študija pri Crohnovi bolezni I: bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			Študija pri Crohnovi bolezni II: bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	placebo n = 74	adalimumab 80/40 mg n = 75	adalimumab 160/80 mg n = 76	placebo n = 166	adalimumab 160/80 mg n = 159
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom.

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagonist TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 24. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejetje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

**Preglednica 24: Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)**

	placebo	40 mg adalimumaba vsak drugi teden	40 mg adalimumaba vsak teden
<b>26. teden</b>	<b>n = 170</b>	<b>n = 172</b>	<b>n = 157</b>
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za $\geq 90$ dni <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>56. teden</b>	<b>n = 170</b>	<b>n = 172</b>	<b>n = 157</b>
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za $\geq 90$ dni <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p < 0,001 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

\*\* p < 0,02 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

<sup>a</sup> Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije I Crohnove bolezni ter 272/777 bolnikov iz študij II in III Crohnove bolezni. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

## Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razlika 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

### Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Adalimumab je bil ocenjen v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti uvodnega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so prejeli odprto uvodno zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1:1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 25.

#### **Preglednica 25: Vzdrževalni režim**

<b>Bolnikova telesna masa</b>	<b>Majhni odmerek</b>	<b>Standardni odmerek</b>
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

### *Rezultati učinkovitosti*

Primarni cilj študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 26. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 27.

#### **Preglednica 26: Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih – PCDAI klinična remisija in odziv**

	<b>Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden n = 93</b>	<b>Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden n = 95</b>	<b>P vrednost*</b>
<b>26. teden</b>			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>52. teden</b>			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p vrednost za primerjavo standardnega odmerka v primerjavi z majhnim odmerkom

**Preglednica 27: Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih – prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule**

	<b>Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden</b>	<b>Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden</b>	<b>vrednost p<sup>1</sup></b>
<b>Prenehanje jemanja kortikosteroidov</b>	<b>n= 33</b>	<b>n= 38</b>	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Prenehanje jemanja imunomodulatorjev<sup>2</sup></b>	<b>n = 60</b>	<b>n = 57</b>	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Remisija fistule<sup>3</sup></b>	<b>n = 15</b>	<b>n = 21</b>	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> Vrednost p za primerjavo standardnega odmerka v primerjavi z majhnim odmerkom.

<sup>2</sup> Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po presoji raziskovalca, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva.

<sup>3</sup> definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kvalitete življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

#### Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov adalimumaba so ocenili pri odraslih z zmernim do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejeli antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na adalimumab 0. teden in 80 mg 2. teden, ali na 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Po 2. tednu so bolniki v obeh krakih z adalimumabom prejeli 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo  $\leq 2$  in nobena podocena  $> 1$ ) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg adalimumaba 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je dobivalo placebo. Klinične rezultate so ocenili glede indukcije remisije 8. teden in glede ohranitve remisije 52. teden.

Bolniki, ki so za indukcijo dobili 160/80 mg adalimumaba, so 8. teden v primerjavi s placebom dosegli klinično remisijo v statistično značilno večjem odstotku tako v študiji UC-I (18 % v primerjavi z 9 %, p = 0,031) kot v študiji UC-II (17 % v primerjavi z 9 %, p = 0,019). V študiji UC-II je bilo 21/41 bolnikov (51 %), ki so bili zdravljeni z adalimumabom in so dosegli remisijo 8. teden, v remisiji 52. teden.

Rezultate celotne populacije v študiji UC-II prikazuje preglednica 28.

**Preglednica 28: Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-II (odstotek bolnikov)**

	placebo	adalimumab 40 mg vsak drugi teden
52. teden	<b>n = 246</b>	<b>n = 248</b>
Klinični odziv	18 %	30 %*
Klinična remisija	9 %	17 %*
Celjenje sluznice	15 %	25 %*
Remisija brez steroidov za $\geq 90$ dni <sup>a</sup>	6 %	13 %*
	(n = 140)	(n = 150)
8. in 52. teden		
Ohranjen odziv	12 %	24 %**
Ohranjena remisija	4 %	8 %*
Ohranjeno celjenje sluznice	11 %	19 %*

Klinična remisija pomeni oceno Mayo  $\leq 2$  in nobene podocene  $> 1$ .

Klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za  $\geq 3$  in  $\geq 30$  % ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS]  $\geq 1$  ali absolutna RBS 0 ali 1;

\*  $p < 0,05$  za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebo

\*\*  $p < 0,001$  za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebo

<sup>a</sup> Od tistih, ki so izhodiščno prejeli kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za  $\geq 90$  dni.

Pri približno 40 % bolnikih v študiji UC-II predhodno anti-TNF zdravljenje z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso dobivali anti-TNF. Med bolniki, pri katerih predhodno anti-TNF zdravljenje ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebo in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

#### *Stopnja hospitalizacije*

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacije iz vseh razlogov in hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

#### *Kakovost življenja*

V študiji UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

## Uveitis

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah "čas do neuspeha zdravljenja". Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA, best corrected visual acuity).

### *Klinični odziv*

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 29). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebo (glejte sliko 2).

### **Preglednica 29: Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II**

<b>Analiza Zdravljenje</b>	<b>n</b>	<b>Neuspeh n (%)</b>	<b>Mediana časa do neuspeha (mesece)</b>	<b>RT<sup>a</sup></b>	<b>95-% IZ za RT<sup>a</sup></b>	<b>Vrednost p<sup>b</sup></b>
<b>Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I</b>						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
<b>Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II</b>						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

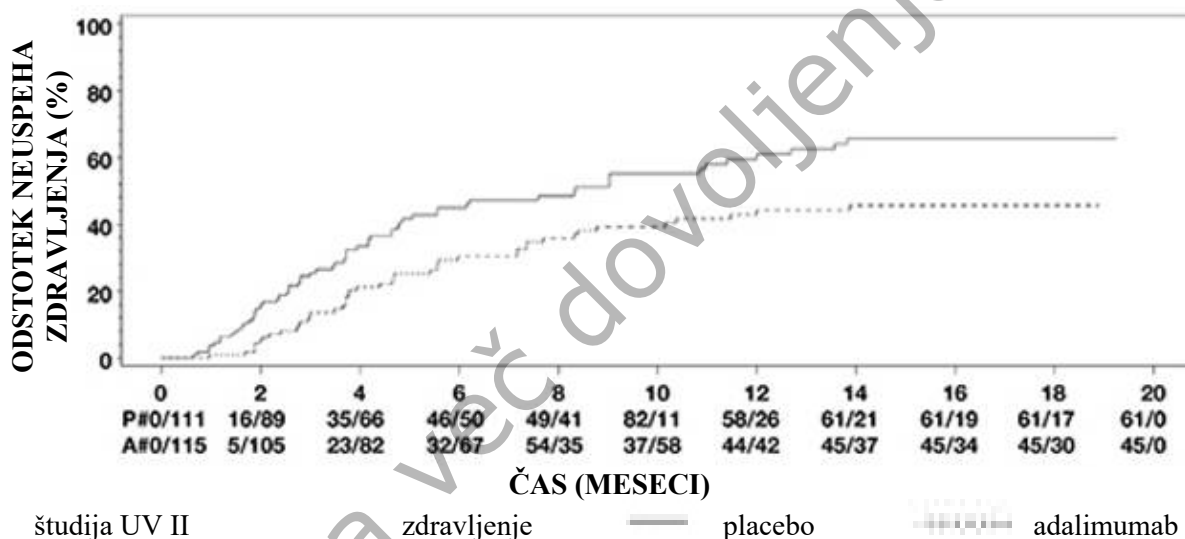
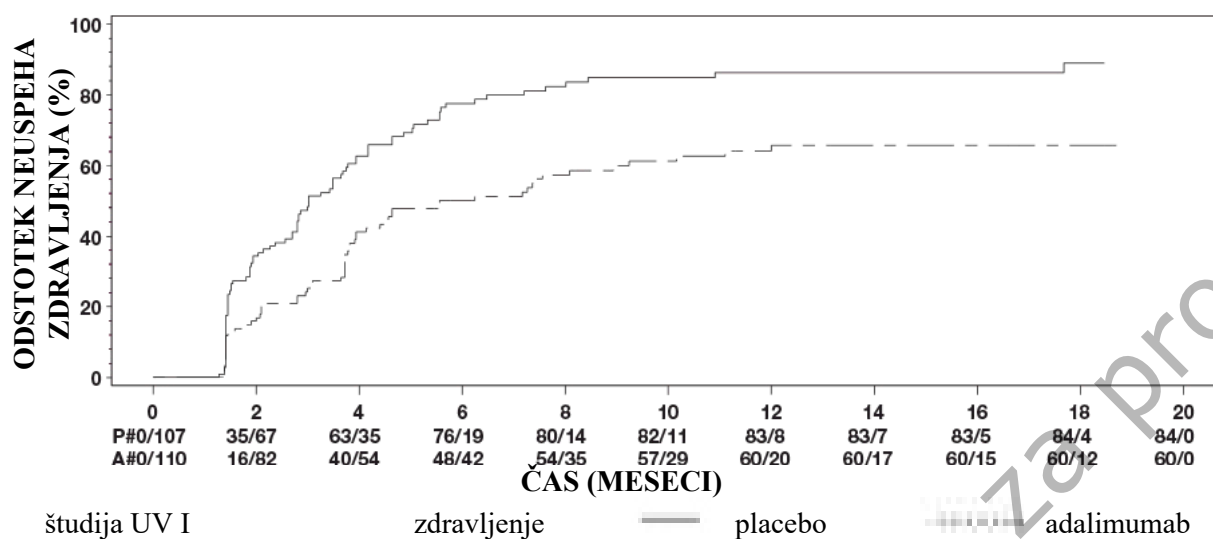
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

<sup>a</sup> RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

<sup>b</sup> 2-stranska vrednost p testa log-rank.

<sup>c</sup> NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

**Slika 2: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)**



Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede števil v korist adalimumaba.

Od 417 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 46 bolnikov neprimernih (npr. razvili so se sekundarni zapleti, ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mreže ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 371 bolnikov je 276 ovrednotenih bolnikov zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 222 (80,4 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore  $\leq 0,5+$ , motnost steklovine  $\leq 0,5+$ ) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku  $\leq 7,5$  mg na dan in pa 184 bolnikov (66,7 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida  $< 5$  črk) pri 88,4 % obeh v 78. tednu. Med bolniki, ki so prekinili študijo pred 78. tednom, jih je 11 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 5 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.



### *Kakovost življenja*

Izidi poročil bolnikov glede opravi, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist adalimumaba za večino podocen s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist adalimumaba v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

### *Uveitis pri pediatričnih bolnikih*

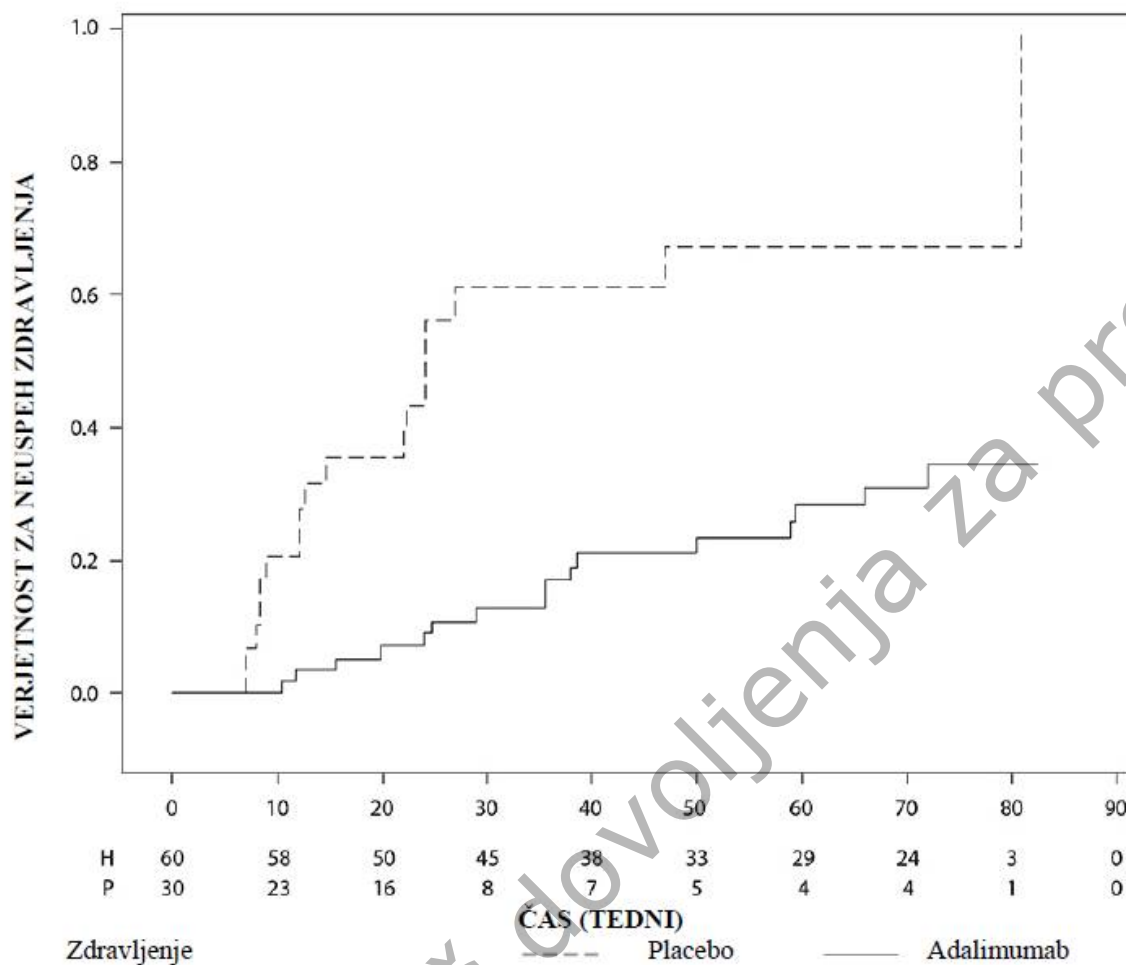
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritidom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja so bili poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitve zdravljenja za daljše časovno obdobje.

### *Klinični odziv*

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 3,  $p < 0,0001$  iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko mediani čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95 % IZ: 0,12, 0,49]).

**Slika 3: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih**



Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); H = ADALIMUMAB (število rizičnih preiskovancev).

### Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom lahko nastajajo protitelesa proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z adalimumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije z ulceroznim kolitisom, za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija in porazdelitev

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije ( $V_{ss}$ ) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumab vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Po uporabi 24 mg/m<sup>2</sup> (do največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata 5,6 ± 5,6 µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom 10,9 ± 5,2 µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m<sup>2</sup>, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja 6,0 ± 6,1 µg/ml (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 7,9 ± 5,6 µg/ml (KV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m<sup>2</sup> (do največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) 8,8 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po subkutanem apliciranju 40 mg adalimumaba vsak drugi teden odraslim bolnikom z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v 68. tednu 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 µg/ml.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (do največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psoriazo v plakih so bile srednje koncentracije adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % KV).

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, najnižjo koncentracijo adalimumaba v serumu pred naslednjim odmerkom približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najnižja koncentracija pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost

adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Srednje ( $\pm$  SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml pri bolnikih  $\geq 40$  kg (160/80 mg) in  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml pri bolnikih  $< 40$  kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile srednje najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Srednje najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile srednje ( $\pm$  SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg, tedensko) in  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je uvajalni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil srednjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 µg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki  $\geq 40$  kg s CD).

#### *Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji*

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in

PedACR 50 (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti PedACR 50 odziva (EC50) je bila 3 µg/ml (95% IZ: 1-6 µg/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriaro v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 µg/ml (95% IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

#### Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1.300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne teže. Po korekciji za razlike v telesni masi se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tiste, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven teh protiteles.

#### Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah Cynomolgus z odmerki 0,30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodavskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev acetat trihidrat  
ledocetna kislina  
trehaloza dihidrat  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

#### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo/napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga/napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom Cyltezo se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 °C za obdobje do 14 dni. Napolnjena injekcijska brizga/napolnjeni injekcijski peresnik mora biti zaščiten pred svetlobo. Če se ne uporabi v 14 dneh, jo/ga je treba zavreči.

#### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

##### Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) za enkratno uporabo z batnim zamaškom (butilna guma) in z iglo s pokrovčkom (zunanji del je iz plastičnega materiala in notranji del iz elastomera, ki vsebuje lateks).

Pakiranja:

- 1 napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml sterilne raztopine) v pretisnem omotu, z 2 alkoholnima zložencema.
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi (0,8 ml sterilne raztopine), vsaka v svojem pretisnem omotu, z 2 alkoholnima zložencema.
- 4 napolnjene injekcijske brizge (0,8 ml sterilne raztopine), vsaka v svojem pretisnem omotu, s 4 alkoholnimi zloženci.
- 6 napolnjenih injekcijskih brizg (0,8 ml sterilne raztopine), vsaka v svojem pretisnem omotu, s 6 alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

##### Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Zdravilo Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, namenjeno uporabi za bolnika, vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo. Injekcijska igla znotraj peresnika je narejena iz stekla tipa I z batnim zamaškom (butilna guma) in igle s pokrovčkom (zunanji del je iz plastičnega materiala in notranji del iz elastomera, ki vsebuje lateks).

Pakiranja:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik (0,8 ml sterilne raztopine) v pretisnem omotu, z 2 alkoholnima zložencema.
- 2 napolnjena injekcijska peresnika (0,8 ml sterilne raztopine), vsak v svojem pretisnem omotu, z 2 alkoholnima zložencema.
- 4 napolnjeni injekcijski peresniki (0,8 ml sterilne raztopine), vsak v svojem pretisnem omotu, s 4 alkoholnimi zloženci.
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (0,8 ml sterilne raztopine), vsak v svojem pretisnem omotu, s 6 alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/17/1240/001

EU/1/17/1240/002

EU/1/17/1240/003

EU/1/17/1240/004

Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/17/1240/005

EU/1/17/1240/006

EU/1/17/1240/007

EU/1/17/1240/008

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10 november 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



**A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.  
6701 Kaiser Drive  
Fremont, CA 94555  
Združene države Amerike

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred začetkom trženja zdravila Cyltezo se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s komunikacijskimi mediji, načinom razdeljevanja in drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Cyltezo trži, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci, ki bodo zdravilo Cyltezo predpisovali, prejeli izobraževalno gradivo, ki ga sestavljata:

- izobraževalno gradivo za zdravnike
- informacije za bolnike

**Izobraževalno gradivo za zdravnike** mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila
- vodnik za zdravstvene delavce
- opozorilno kartico za bolnika

**Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Pomembne informacije glede varnostnih vprašanj v povezavi z resnimi okužbami, sepsa, tuberkulozo in oportunističnimi okužbami, kongestivnim srčnim popuščanjem, demielinizirajočimi boleznimi, malignostmi, ki jih je treba nasloviti z ukrepi za dodatno zmanjševanje tveganj (npr. resnost, intenzivnost, pogostnost, čas do začetka, reverzibilnost neželenih učinkov, kot je ustrezno).

**Opozorilna kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Opozorilo za zdravstvene delavce, ki bolnika kadar koli zdravijo, vključno v nujnih primerih, da bolnik uporablja zdravilo Cyltezo.
- Da lahko zdravljenje z zdravilom Cyltezo poveča možna tveganja za resne okužbe, sepsa, tuberkulozo in oportunistične okužbe, kongestivno srčno popuščanje, demielinizirajoče bolezni in malignanosti.
- Znake ali simptome varnostnih pomislekov in kdaj je treba poiskati pomoč zdravstvenega delavca.
- Kontaktne podrobnosti predpisujočega zdravnika.

**Informacije za bolnika naj vsebujejo:**

Navodilo za uporabo

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

**A. OZNAČEVANJE**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
adalimumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina, trehaloza dihidrat, polisorbit 80 in voda za injicije. Pokrovček za iglo na injekcijski brizgi vsebuje naravni kavčuk (lateks). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje  
1 napolnjena injekcijska brizga  
2 alkoholna zloženca  
2 napolnjeni injekcijski brizgi  
2 alkoholna zloženca  
4 napolnjene injekcijske brizge  
4 alkoholni zloženci  
6 napoljenih injekcijskih brizg  
6 alkoholnih zložencev

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.  
Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1240/001 1 napolnjena injekcijska brizga  
EU/1/17/1240/002 2 napolnjeni injekcijski brizgi  
EU/1/17/1240/003 4 napolnjene injekcijske brizge  
EU/1/17/1240/004 6 napolnjenih injekcijskih brizg

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cyltezo

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
adalimumab

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Boehringer Ingelheim International GmbH

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.  
Samo za enkratno uporabo.



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Cyltezo 40 mg injekcija  
adalimumab  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
adalimumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina, trehaloza dihidrat, polisorbit 80 in voda za injicije. Pokrovček za iglo na injekcijski brizgi vsebuje naravni kavčuk (lateks). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

2 alkoholna zloženca

2 napolnjena injekcijska peresnika

2 alkoholna zloženca

4 napolnjeni injekcijski peresniki

4 alkoholni zloženci

6 napoljenih injekcijskih peresnikov

6 alkoholnih zložencev

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1240/005 1 napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/17/1240/006 2 napolnjena injekcijska peresnika

EU/1/17/1240/007 4 napolnjeni injekcijski peresniki

EU/1/17/1240/008 6 napoljenih injekcijskih peresnikov

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cyltezo

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
adalimumab

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Boehringer Ingelheim International GmbH

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.  
Samo za enkratno uporabo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Cyltezo 40 mg injekcija  
adalimumab  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

### Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Cyltezo in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico imejte pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Cyltezo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cyltezo
3. Kako uporabljati zdravilo Cyltezo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cyltezo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

#### **1. Kaj je zdravilo Cyltezo in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Cyltezo vsebuje učinkovino adalimumab, učinkovino, ki deluje na imunski (obrambni) sistem telesa.

Zdravilo Cyltezo je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, ki so opisane spodaj:

- revmatoidnega artritisa,
- poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- ankilozirajočega spondilitisa,
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatičnega artritisa,
- luskavice (psoriaze),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa in
- neinfekcijskega uveitisa.

Učinkovina v zdravilu Cyltezo, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina imenovana tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF $\alpha$ ), ki je pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih prisotna v večji koncentraciji. Zdravilo Cyltezo z vezavo na TNF $\alpha$



zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

### Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila pri vas ne delujejo dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo Cyltezo.

Zdravilo Cyltezo je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Cyltezo lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen, in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Cyltezo ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik meni, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Cyltezo dobivate samo.

### Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni boleznii sklepov, ki se običajno najprej pojavi v otroštvu.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let in artritisa, povezanega z entezitisom pri otrocih in mladostnikih starih od 6 do 17 let. Bolniki bodo morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bodo bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom, dobili zdravilo Cyltezo.

### Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni boleznii hrbtenice.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov boleznii dobili zdravilo Cyltezo.

### Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, povezana s kožno luskavico.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Cyltezo lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

### Luskavica (psoriza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krstave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psorize) v plakih pri odraslih. Zdravilo Cyltezo se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

### Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličke) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Cyltezo lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste dobili zdravilo Cyltezo.

### Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Adalimumab se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih 6 do 17 let. Zdravilo Cyltezo je namenjeno za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih 6 do 17 let. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Cyltezo.

### Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje ulceroznega kolitisa pri odraslih. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste dobili zdravilo Cyltezo za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

### Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Zdravilo Cyltezo deluje tako, da zmanjša takšno vnetje.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje

- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cyltezo

### Ne uporabljajte zdravila Cyltezo

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da obvestite zdravnika, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Cyltezo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Alergijske reakcije

- Če se pojavijo alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Cyltezo ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

#### Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Cyltezo posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate okvarjeno delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, druge oportunistične okužbe (nenavadne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom) in sepso (zastрупitev krvi). V redkih primerih so te okužbe lahko smrtno nevarne. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Cyltezo.

#### Tuberkuloza

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyltezo preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici za bolnike. Zelo pomembno je, da obvestite zdravnika, če ste kdaj koli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste bili preventivno zdravljeni za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, o tem takoj obvestite zdravnika.

### Potovanja/ponavljajoče okužbe

- Obvestite zdravnika, če živite na območju ali potujete v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Obvestite zdravnika, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki povečujejo tveganje za okužbe.

### Virus hepatitisa B

- Obvestite zdravnika, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko našli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Cyltezo lahko pri nosilcih tega virusa reaktivira okužbo s HBV. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko smrtno nevarna.

### Starost nad 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Cyltezo. Vi sami in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Cyltezo. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

### Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, obvestite zdravnika, da jemljete zdravilo Cyltezo. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Cyltezo.

### Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki vpliva na izolativno plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate oziroma tudi še nadalje dobivate zdravilo Cyltezo. Takoj obvestite zdravnika, če dobite simptome, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

### Cepiva

- Določena cepiva vsebujejo oslABLJENE, a žive oblike bakterij ali virusov, ki povzročijo bolezni, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo ne sme uporabljati, ker lahko povzročijo okužbo. Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da dobijo vsa cepiva, načrtovana za njihovo starost, pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyltezo, če je le mogoče. Če prejimate zdravilo Cyltezo med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Cyltezo, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

### Srčno popuščanje

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Cyltezo, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Odločil se bo, ali lahko dobivate zdravilo Cyltezo.

### Zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic za premagovanje okužbe ali zaustavljanje krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo blede, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

### Rak

- Med bolniki, otroci in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF $\alpha$ , so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rakom, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Cyltezo, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z učinkovinama azatioprin ali merkaptopurin. Obvestite zdravnika, če prejimate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Cyltezo.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodb na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih znamenj ali predelov poškodb, morate o tem obvestiti zdravnika.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF $\alpha$ , so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF $\alpha$  za vas primerno.

### Lupusu podoben sindrom

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Cyltezo povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

### **Otroci in mladostniki**

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Cyltezo opravi vsa potrebna cepljenja.
- Zdravila Cyltezo ne smete dati otrokom s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če so stari manj kot 2 leti.
- Ne uporabljajte 40 mg napolnjene injekcijske brizge, če so priporočeni drugi odmerki kot 40 mg.

### **Druga zdravila in zdravilo Cyltezo**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Cyltezo se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Cyltezo ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

## Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Cyltezo.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Cyltezo se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Cyltezo se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Cyltezo med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Cyltezo, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cyltezo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Cyltezo se lahko pojavita vrtoglavica (vertigo) in poslabšanje vida.

## Pokrovček igle na injekcijski brizgi vsebuje lateks

Notranji del pokrovčka injekcijske brizge (pokrovček igle) vsebuje naravni kavčuk (lateks). Ta lahko povzroča hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih na lateks.

## Zdravilo Cyltezo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 3. Kako uporabljati zdravilo Cyltezo

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Cyltezo nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Cyltezo dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Cyltezo ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

### Otroci, mladostniki in odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

*Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je potrebno uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

*Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več*

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo je 40 mg vsak drugi teden.

### Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

*Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je potrebno uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

*Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več*

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo je 40 mg vsak drugi teden.

### Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriarzo) je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Cyltezo tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Glede na vaš odziv vam bo zdravnik lahko povečal odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

### Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

*Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je potrebno uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

*Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več*

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

### Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam bo predpisal zdravnik. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

### Mladostniki s hidradenitis suppurativa stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeno odmerjanje zdravila Cyltezo je začetni odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

### Odrasli s Crohново boleznijo

Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) na začetku, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši učinek, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije na en dan ali dve 40 mg injekciji dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje in potem 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

### Otroci in mladostniki s Crohново boleznijo

*Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge in napoljenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je potrebno uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

*Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več*

Običajni začetni odmerek je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašega otroka predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko njegov zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

### Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajni odmerek zdravila Cyltezo pri odraslih z ulceroznim kolitisom je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva) 0. teden in 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) 2. teden, nato pa 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

### Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek za odrasle z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg (kot dve injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Cyltezo morate nadaljevati tako dolgo kot vam je naročil zdravnik.

V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Cyltezo. Zdravilo Cyltezo se lahko daje tudi samo.



## Otroci in mladostniki s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

*Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je potrebno uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

*Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več*

Običajni odmerek zdravila Cyltezo je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše tudi začetni odmerek po 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

### **Način in pot uporabe zdravila**

Zdravilo Cyltezo se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o injiciranju zdravila Cyltezo so v poglavju 7 'Navodila za uporabo'.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Cyltezo, kot bi smeli**

Če pomotoma injicirate zdravilo Cyltezo pogosteje kot bi morali, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in mu razložiti, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Cyltezo**

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Cyltezo injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Cyltezo**

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Cyltezo, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po ustavitvi zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Cyltezo.

**Poiščite urgentno zdravniško pomoč**, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

**Čim prej obvestite zdravnika**, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo adalimumaba.

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaji;
- bolečine v mišicah.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- simptomi stisnenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja prostora);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematomi (trda oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;
- krvavitve v prebavilih;

- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluxa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (nakopičenje tekočine v telesu, ki povzroči oteklino prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- oportunistične okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- vključno z rakom limfnega sistema (limfomom) in;
- melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot stanje, imenovano sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (bolezen živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučna embolija (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hujšo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezn živčevja (kot je vnetje vidnega živca v očesu in sindrom Guillain-Barré, stanje, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- predrtje črevesja;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- avtoimuni hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaji);
- edem obraza povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

**Neznana pogostnost** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- jetnopranični T-celični limfom (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (tip kožnega raka);
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost).

Nekateri neželeni učinki, opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke vrednosti kalija v krvi.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Cyltezo**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Cyltezo hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za največ do 14 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate injekcijsko brizgo porabiti v 14 dneh ali pa jo zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila injekcijska brizga vzeta iz hladilnika in datum, po katerem jo je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Cyltezo**

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina, trehaloza dihidrat, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Cyltezo in vsebina pakiranja**

Zdravilo Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napoljnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot sterilna 0,8 ml bistra do rahlo opalescentna raztopina 40 mg adalimumaba.

Napolnjena injekcijska brizga z zdravilom Cyltezo je iz stekla. Eno pakiranje vsebuje 1, 2, 4 oz. 6 napolnjenih injekcijskih brizg za bolnikovo uporabo z 2, 2, 4 oz. 6 alkoholnimi zloženci. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Cyltezo je lahko na voljo v napoljnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Izdelovalec**

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 7. Navodila za uporabo

- V spodnjih navodilih je razloženo, kako si sami daste subkutano injekcijo zdravila Cyltezo z napolnjeno injekcijsko brizgo. Najprej natančno preberite navodilo v celoti, nato pa ga korak za korakom upoštevajte.
- O tehniki samoinjiciranja vas bo poučil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Injekcije si NE poskušajte dati sami, dokler niste prepričani, da razumete, kako je treba injekcijo pripraviti in dati.
- Ko ste bili ustrezno poučeni, si lahko zdravilo injicirate sami ali vam ga injicira druga oseba, na primer član družine ali prijatelj.
- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite le za eno injiciranje.
- Hranite nedosegljivo otrokom.

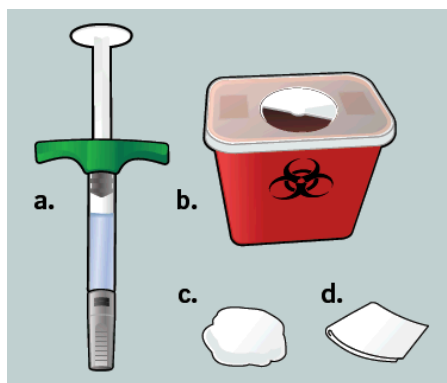
### Zdravilo Cyltezo napolnjena injekcijska brizga.

Zdravilo Cyltezo napolnjena injekcijska brizga je injekcijska brizga za enkratno uporabo, s katero dovajate vnaprej določen odmerek zdravila.



- Pokrovček odstranite tik pred injiciranjem (6. korak).

## 1) Zberite pripomočke

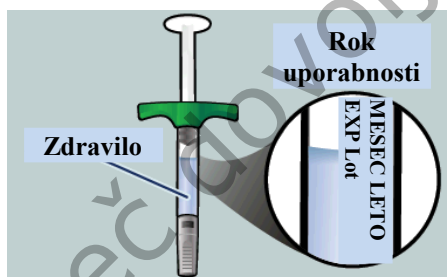


Pripomočke zberite na **čisti, ravni površini**:

- Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Cyltezo, ki ste jo vzeli iz hladilnika. **Počakajte 30 minut**, da se zdravilo ogreje. Injiciranje hladnega zdravila lahko povzroči neugodje.
- Vsebnik za ostre predmete (ni priložen)
- Tampon ali gaza (ni priloženo)
- Alkoholni zloženeček

Če nimate vseh zgoraj naštetih pripomočkov, se pred nadaljevanjem obrnite na farmacevta.

## 2) Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo



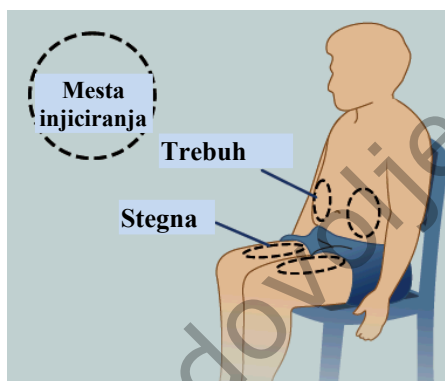
- Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Cyltezo, zdravilo in datum izteka roka uporabnosti.
- Prisotnost zračnega mehurčka je normalna. Pred injiciranjem zračnega mehurčka ni treba odstraniti.
- Napolnjene injekcijske brizge **NE** uporabite, če:
  - je datum roka uporabnosti napolnjene injekcijske brizge ali škatle potekel;
  - je zdravilo motno, obarvano, zamrznjeno ali vsebuje kosmiče ali delce;
  - je napolnjena injekcijska brizga videti počena, poškodovana ali pušča;
  - je bila napolnjena injekcijska brizga že uporabljena;
  - je bila napolnjena injekcijska brizga izpostavljena neposredni sončni svetlobi.

### 3) Umijte si roke



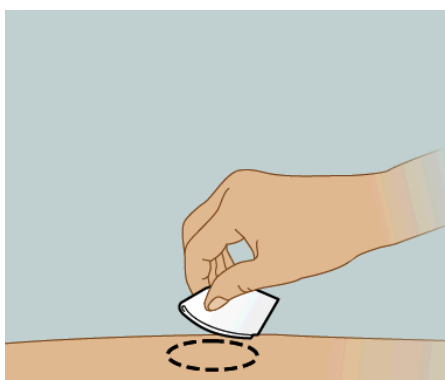
- Roke si umijte z milom in vodo, nato jih popolnoma osušite.

### 4) Izberite mesto injiciranja



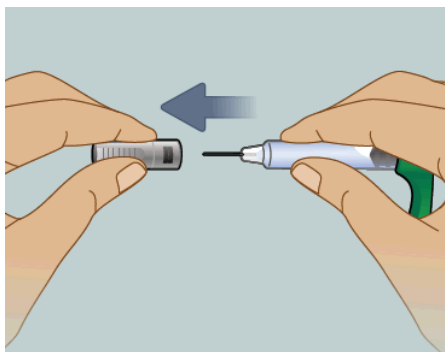
- Izberite območje na **zgornjem delu stegen ali na trebuhu** (vsaj 5 centimetrov stran od popka).
- Vsakič izberite drugo mesto injiciranja vsaj 2,5 centimetra stran od predhodno uporabljenega mesta injiciranja.
- Ne izberite občutljivega, poškodovanega ali brazgotinastega predela.
- Ne injicirajte skozi oblačila.

### 5) Očistite mesto injiciranja



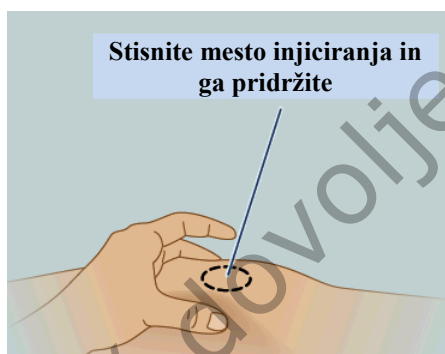
- Z alkoholnim zložencem očistite izbrano mesto injiciranja.
- Pred injiciranjem se tega mesta ne dotaknite znova.

## 6) Odstranite pokrovček



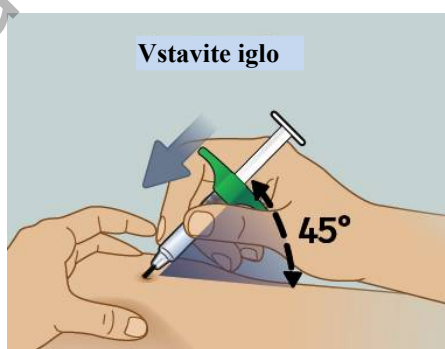
- Pokrovček nežno odstranite tako, da ga povlečete naravnost navzdol. Ne dotikajte se igle, prav tako se z iglo ničesar ne dotikajte.
- Pokrovček vzrite v vsebnik za ostre predmete.
- Pokrovčka ne nameščajte nazaj.

## 7) Stisnite kožo



- Nežno uščipnite kožo okoli očiščenega mesta injiciranja in močno držite. Injicirali boste v ta izbočeni del kože.

## 8) Vstavite iglo



- Iglo držite pod kotom približno 45 stopinj glede na mesto injiciranja, nato jo hitro vbodite v kožo z enakomernim gibom.

## 9) Injicirajte zdravilo

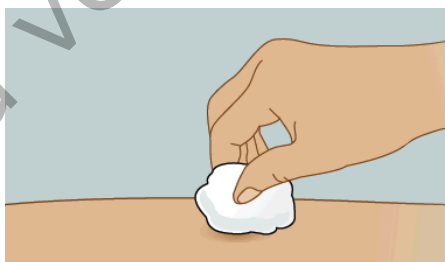


- S palcem počasi bat potiskajte navzdol, dokler ni injekcijska brizga prazna. Bat mora doseči dno injekcijske brizge.

## 10) Iglo odstranite iz kože



- Iglo odstranite iz kože pod enakim kotom, kot ste jo vstavili (45 stopinj).
- Igle se ne dotikajte.
- Po potrebi na mesto injiciranja pritisnite tampon ali gazo, da zaustavite morebitno krvavitev.
- Mesta injiciranja ne drgnite.



## 11) Zavrzite napolnjeno injekcijsko brizgo



- Napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Cyltezo vrzite v vsebnik za ostre predmete.
- Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite znova.
- Vsebnik za ostre predmete vedno hranite zunaj dosega otrok.
- Napoljenih injekcijskih brizg **NE** vrzite med gospodinjske odpadke.

**Če injiciranje ne poteka tako, kot bi bilo treba, ne uporabite drugega zdravila Cyltezo napolnjena injekcijska brizga. Pokličite zdravstveno osebje.**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

### Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Cyltezo in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico imejte pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Cyltezo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cyltezo
3. Kako uporabljati zdravilo Cyltezo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cyltezo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

#### **1. Kaj je zdravilo Cyltezo in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Cyltezo vsebuje učinkovino adalimumab, učinkovino, ki deluje na imunski (obrambni) sistem telesa.

Zdravilo Cyltezo je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, ki so opisane spodaj:

- revmatoidnega artritisa,
- poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- ankilozirajočega spondilitisa,
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatičnega artritisa,
- luskavice (psoriaze),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa in
- neinfekcijskega uveitisa.

Učinkovina v zdravilu Cyltezo, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina imenovana tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF $\alpha$ ), ki je pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih prisotna v večji koncentraciji. Zdravilo Cyltezo z vezavo na TNF $\alpha$

zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

### Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila pri vas ne delujejo dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo Cyltezo.

Zdravilo Cyltezo je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Cyltezo lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Cyltezo ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik meni, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Cyltezo dobivate samo.

### Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni bolezni sklepov, ki se običajno najprej pojavi v otroštvu.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let in artritisa, povezanega z entezitisom pri otrocih in mladostnikih starih od 6 do 17 let. Bolniki bodo morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bodo bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom, dobili zdravilo Cyltezo.

### Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Cyltezo.

### Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, povezana s kožno luskavico.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Cyltezo lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.



### Luskavica (psoriza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krstave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psorize) v plakih pri odraslih. Zdravilo Cyltezo se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

### Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličke) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Cyltezo lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste dobili zdravilo Cyltezo.

### Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Adalimumab se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih 6 do 17 let. Zdravilo Cyltezo je namenjeno za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih 6 do 17 let. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Cyltezo.

### Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje ulceroznega kolitisa pri odraslih. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste dobili zdravilo Cyltezo za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

### Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Zdravilo Cyltezo deluje tako, da zmanjša takšno vnetje.

Zdravilo Cyltezo se uporablja za zdravljenje

- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cyltezo

### Ne uporabljajte zdravila Cyltezo

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da obvestite zdravnika, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Cyltezo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Alergijske reakcije

- Če se pojavijo alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Cyltezo ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

#### Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Cyltezo posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate okvarjeno delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, druge oportunistične okužbe (nenavadne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom) in sepso (zastрупitev krvi). V redkih primerih so te okužbe lahko smrtno nevarne. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Cyltezo.

#### Tuberkuloza

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyltezo preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici za bolnike. Zelo pomembno je, da obvestite zdravnika, če ste kdaj koli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste bili preventivno zdravljeni za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, o tem takoj obvestite zdravnika.

### Potovanja/ponavljajoče okužbe

- Obvestite zdravnika, če živite na območju ali potujete v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Obvestite zdravnika, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki povečujejo tveganje za okužbe.

### Virus hepatitisa B

- Obvestite zdravnika, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko našli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Cyltezo lahko pri nosilcih tega virusa reaktivira okužbo s HBV. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko smrtno nevarna.

### Starost nad 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Cyltezo. Vi sami in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Cyltezo. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

### Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, obvestite zdravnika, da jemljete zdravilo Cyltezo. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Cyltezo.

### Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen, (bolezen, ki vpliva na izolativno plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate oziroma tudi še nadalje dobivate zdravilo Cyltezo. Takoj obvestite zdravnika, če dobite simptome, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

### Cepiva

- Določena cepiva vsebujejo oslABLJENE, a žive oblike bakterij ali virusov, ki povzročijo bolezni, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Cyltezo ne sme uporabljati, ker lahko povzročijo okužbo. Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da dobijo vsa cepiva, načrtovana za njihovo starost, pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cyltezo, če je le mogoče. Če prejimate zdravilo Cyltezo med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Cyltezo, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

### Srčno popuščanje

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Cyltezo, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Odločil se bo, ali lahko dobivate zdravilo Cyltezo.

### Zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic za premagovanje okužbe ali zaustavljanje krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo blede, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

### Rak

- Med bolniki, otroci in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF $\alpha$ , so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rakom, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Cyltezo, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z učinkovinama azatioprin ali merkaptopurin. Obvestite zdravnika, če prejimate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Cyltezo.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodb na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih znamenj ali predelov poškodb, morate o tem obvestiti zdravnika.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF $\alpha$ , so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF $\alpha$  za vas primerno.

### Lupusu podoben sindrom

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Cyltezo povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

### **Otroci in mladostniki**

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Cyltezo opravi vsa potrebna cepljenja.
- Zdravila Cyltezo ne smete dati otrokom s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če so stari manj kot 2 leti.
- Ne uporabljajte 40 mg napolnjenega injekcijskega peresa, če so priporočeni drugi odmerki kot 40 mg.

### **Druga zdravila in zdravilo Cyltezo**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Cyltezo se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Cyltezo ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

## Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Cyltezo.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Cyltezo se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Cyltezo se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Cyltezo med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Cyltezo, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cyltezo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Cyltezo se lahko pojavita vrtoglavica (vertigo) in poslabšanje vida.

## Pokrovček igle na injekcijski brizgi vsebuje lateks

Notranji del pokrovčka injekcijske brizge (pokrovček igle) vsebuje naravni kavčuk (lateks). Ta lahko povzroča hude alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih na lateks.

## Zdravilo Cyltezo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 3. Kako uporabljati zdravilo Cyltezo

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Cyltezo nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Cyltezo dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Cyltezo ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

### Otroci, mladostniki in odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

*Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je potrebno uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

*Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več*

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo je 40 mg vsak drugi teden.

### Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

*Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je potrebno uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

*Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več*

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo je 40 mg vsak drugi teden.

### Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriazo) je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Cyltezo tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Glede na vaš odziv vam bo zdravnik lahko povečal odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

### Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

*Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je potrebno uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

*Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več*

Priporočeni odmerek zdravila Cyltezo je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

### Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam bo predpisal zdravnik. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

### Mladostniki s hidradenitis suppurativa stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeno odmerjanje zdravila Cyltezo je začetni odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

### Odrasli s Crohново boleznijo

Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) na začetku, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši učinek, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije na en dan ali dve 40 mg injekciji dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje in potem 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

### Otroci in mladostniki s Crohново boleznijo

*Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge in napoljenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je potrebno uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

*Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več*

Običajni začetni odmerek je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašega otroka predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko njegov zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

### Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajni odmerek zdravila Cyltezo pri odraslih z ulceroznim kolitisom je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva) 0. teden in 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) 2. teden, nato pa 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

### Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek za odrasle z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg (kot dve injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Cyltezo morate nadaljevati tako dolgo kot vam je naročil zdravnik.

V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Cyltezo. Zdravilo Cyltezo se lahko daje tudi samo.

## Otroci in mladostniki s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

*Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg*

Zdravilo Cyltezo je na voljo le v obliki 40 mg napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika. Zato zdravila Cyltezo ni mogoče dajati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, nižji od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je potrebno uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki ponujajo to možnost.

*Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več*

Običajni odmerek zdravila Cyltezo je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše tudi začetni odmerek po 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

### **Način in pot uporabe zdravila**

Zdravilo Cyltezo se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o injiciranju zdravila Cyltezo so v poglavju 7 'Navodila za uporabo'.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Cyltezo, kot bi smeli**

Če pomotoma injicirate zdravilo Cyltezo pogosteje kot bi morali, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in mu razložiti, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Cyltezo**

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Cyltezo injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Cyltezo**

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Cyltezo, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po ustavitvi zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Cyltezo.

**Poiščite urgentno zdravniško pomoč**, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.



**Čim prej obvestite zdravnika**, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo adalimumaba.

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaji;
- bolečine v mišicah.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- simptomi stisnenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja prostora);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematomi (trda oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;
- krvavitve v prebavilih;

- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluxa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (nakopičenje tekočine v telesu, ki povzroči oteklino prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- oportunistične okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- vključno z rakom limfnega sistema (limfomom) in;
- melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot stanje, imenovano sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (bolezen živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučna embolija (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hujšo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezn živčevja (kot je vnetje vidnega živca v očesu in sindrom Guillain-Barré, stanje, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- predrtje črevesja;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- avtoimuni hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaji);
- edem obraza povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

**Neznana pogostnost** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- jetnopranični T-celični limfom (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (tip kožnega raka);
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost).

Nekateri neželeni učinki, opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke vrednosti kalija v krvi.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Cyltezo**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatlji poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezni napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Cyltezo hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za največ do 14 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate injekcijski peresnik porabiti v 14 dneh ali pa jo zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bil injekcijski peresnik vzet iz hladilnika in datum, po katerem ga je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Cyltezo**

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina, trehaloza dihidrat, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Cyltezo in vsebina pakiranja**

Zdravilo Cyltezo 40 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot sterilna 0,8 ml bistra do rahlo opalescentna raztopina 40 mg adalimumaba.

Napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom Cyltezo je peresnik za enkratno uporabo bele in zelene barve, s sivim pokrovčkom in stekleno brizgo z zdravilom Cyltezo. Na vsaki strani peresnika je okence, skozi katerega vidite raztopino zdravila Cyltezo v brizgi.

Napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom Cyltezo je na voljo v pakiranjih po 1, 2, 4 in 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov. Pakiranju z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom sta priložena 2 alkoholna zložena (1 dodatni). V pakiranjih z 2, 4 in 6 napolnjenimi injekcijskimi peresniki pa je vsakemu napolnjenemu injekcijskemu peresniku priložen 1 alkoholni zloženeček. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Cyltezo je lahko na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem

peresniku.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Izdovalec**

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Navodila za uporabo

- V spodnjih navodilih je razloženo, kako si sami daste subkutano injekcijo zdravila Cyltezo z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Najprej natančno preberite navodilo v celoti, nato pa ga korak za korakom upoštevajte.
- O tehniki samoinjiciranja vas bo poučil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Injekcije si NE poskušajte dati sami, dokler niste prepričani, da razumete, kako je treba injekcijo pripraviti in dati.
- Ko ste bili ustrezno poučeni, si lahko zdravilo injicirate sami ali vam ga injicira druga oseba, na primer član družine ali prijatelj.
- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite le za eno injiciranje.
- Hranite nedosegljivo otrokom.

### Zdravilo Cyltezo napolnjeni injekcijski peresnik

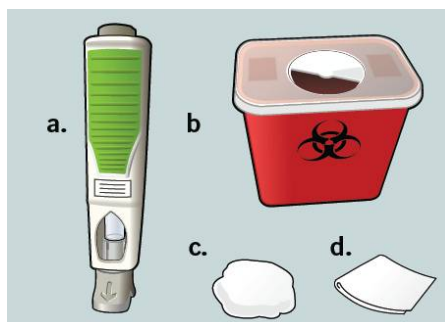
Zdravilo Cyltezo peresnik je napolnjeni injekcijski peresnik za enkratno uporabo, s katerim dovajate vnaprej določen odmerek zdravila.



- Pokrovček odstranite tik pred injiciranjem (6. korak).



## 1) Zberite pripomočke

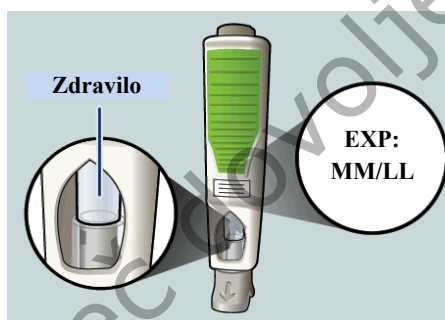


Pripomočke zberite na **čisti, ravni površini**:

- En napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Cyltezo, ki ste ga vzeli iz hladilnika. **Počakajte 30 minut**, da se zdravilo ogreje. Injiciranje hladnega zdravila lahko povzroči neugodje.
- Vsebnik za ostre predmete (ni priložen)
- Tampon ali gaza (ni priloženo)
- Alkoholni zloženec

Če nimate vseh zgoraj naštetih pripomočkov, se pred nadaljevanjem obrnite na farmacevta.

## 2) Preglejte peresnik



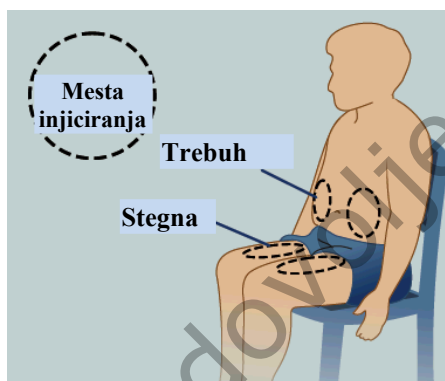
- Preverite peresnik zdravila Cyltezo, zdravilo in datum izteka roka uporabnosti.
- Prisotnost enega ali več mehurčkov v zdravilu je normalna.
- Peresnika zdravila Cyltezo **NE** uporabite, če:
  - je datum roka uporabnosti peresnika ali škatle potekel;
  - je zdravilo motno, obarvano, zamrznjeno ali vsebuje kosmiče ali delce;
  - je peresnik videti počen, poškodovan ali pušča;
  - je bil peresnik že uporabljen;
  - je bil peresnik izpostavljen neposredni sončni svetlobi.

### 3) Umijte si roke



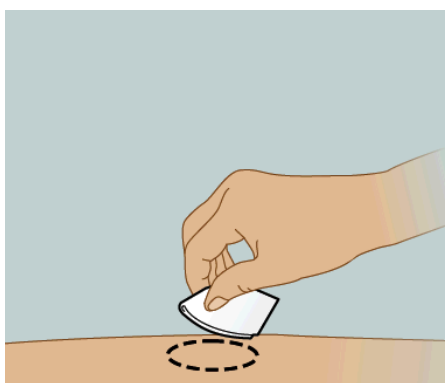
- Roke si umijte z milom in vodo, nato jih popolnoma osušite.

### 4) Izberite mesto injiciranja



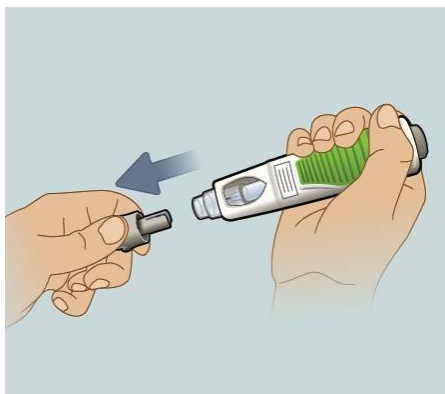
- Izberite območje na **zgornjem delu stegen ali na trebuhu** (vsaj 5 centimetrov stran od popka).
- Vsakič izberite drugo mesto injiciranja vsaj 2,5 centimetra stran od predhodno uporabljenega mesta injiciranja.
- Ne izberite občutljivega, poškodovanega ali brazgotinastega predela.
- Ne injicirajte skozi oblačila.

### 5) Očistite mesto injiciranja



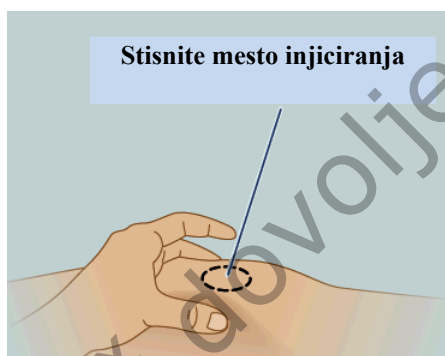
- Z alkoholnim zložencem očistite izbrano mesto injiciranja.
- Pred injiciranjem se tega mesta ne dotaknite znova.

## 6) Odstranite pokrovček



- Pokrovček odstranite tako, da ga povlečete naravnost dol s peresnika. Pokrovčka ne sučite. S sukanjem pokrovčka bi lahko poškodovali iglo.
- Pokrovček vrzite v vsebnik za ostre predmete.

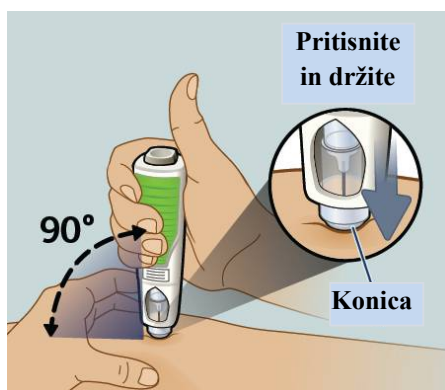
## 7) Stisnite kožo



- Nežno uščipnite kožo okoli očiščenega mesta injiciranja in močno držite. Injicirali boste v ta izbočeni del kože.
- Pred injiciranjem preberite točke od A do C v 8. koraku, da boste spoznali pravilen način za dovajanje odmerka.

8) Pred injiciranjem preberite točke od A do C, da boste spoznali pravilen način za dovajanje odmerka

A. Pripravite se na injiciranje odmerka



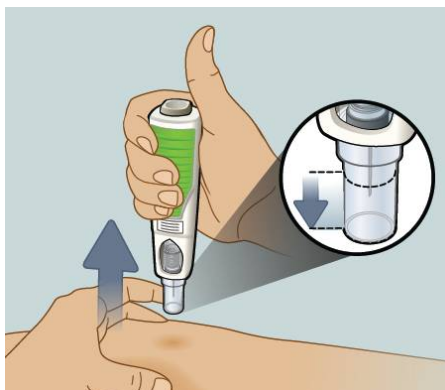
- Peresnik držite pravokotno na mesto injiciranja (pod kotom 90 stopinj). Okenca ne prekrijte z dlanjo.
- Močno pritisnite na stisnjeno mesto injiciranja. Gumb za injiciranje se bo odklenil in bo pripravljen za uporabo.

B. Injicirajte odmerek



- Injicirajte **celotni odmerek**:
  - Enkrat pritisnite gumb za injiciranje (zaslišali boste "klik", ki predstavlja začetek injiciranja) in peresnik držite močno pritisnjen na kožo, medtem ko **počasi štejete do 10**.
  - Med injiciranjem peresnika ne premikajte.
- Preden peresnik umaknete iz kože, potrdite, da ste injicirali celotni odmerek. To storite tako, da preverite, ali je bat (ki je viden skozi okence) dosegel dno peresnika.

### C. Odstranite peresnik



- Peresnik dvignite s kože navpično navzgor. Varovalo za iglo na konici se bo samodejno pomaknilo navzdol in prekrilo iglo.
- Po potrebi na mesto injiciranja pritisnite tampon ali gazo, da zaustavite morebitno krvavitev.
- Mesta injiciranja ne drgnite.



### 9) Zavržite peresnik



- Uporabljenega peresnika z zdravilom Cyltezo ne uporabite znova.
- Celoten peresnik z zdravilom Cyltezo vrzite v vsebnik za ostre predmete.
- Vsebnik za ostre predmete vedno hranite zunaj dosega otrok.

**Če injiciranje ne poteka tako, kot bi bilo treba, ne uporabite drugega peresnika zdravila Cyltezo. Pokličite zdravstveno osebje.**