

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SOLYMBIC 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

SOLYMBIC 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg адалимумаб (adalimumab) в 0,4 ml (50 mg/ml) разтвор.

SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab) в 0,8 ml (50 mg/ml) разтвор.

SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка единична доза в предварително напълнена писалка съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab) в 0,8 ml (50 mg/ml) разтвор.

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, експресирано в клетки от яйчници на китайски хамстери.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

SOLYMBIC 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Инжекционен разтвор

SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SureClick)
Инжекционен разтвор

Бистър и безцветен до светложълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

SOLYMBIC в комбинация с метотрексат е показан за:

- лечение на умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите болестта антиревматоидни лекарства, включително метотрексат е недостатъчен.
- лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, предшестващо нелекувани с метотрексат.

SOLYMBIC може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

SOLYMBIC намалява степента на прогресия на ставното увреждане, измерено с рентгеново изследване, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Ювенилен идиопатичен артрит

Артрит, свързан с ентезит

SOLYMBIC е показан за лечение на активен артрит, свързан с ентезит, при пациенти на 6-годишна възраст и по-големи, които са се повлияли недостатъчно или имат непоносимост към конвенционалната терапия (вж. точка 5.1).

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

SOLYMBIC е показан за лечение на възрастни с тежка активна форма на анкилозиращ спондилит, когато отговорът към стандартната терапия е недостатъчен.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

SOLYMBIC е показан за лечение на възрастни с тежък аксиален спондилоартрит, без рентгенографски данни за АС, но с обективни признаци на възпаление от повишен CRP и/или ЯМР, които са имали неадекватно повлияване или непоносимост към нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Псориатичен артрит

SOLYMBIC е показан за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща болестта антиревматоидна лекарствена терапия, е бил недостатъчен. SOLYMBIC намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане, измерено с рентгеново изследване при пациенти с полиартикуларен симетричен подтип на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява физическите функции.

Псориазис

SOLYMBIC е показан за лечение на умерен до тежък хроничен псориазис с плаки при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

SOLYMBIC е показан за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши от 4-годишна възраст, които са се повлияли недостатъчно или са неподходящи за локална терапия и фототерапии.

Гноен хидраденит (ГХ)

SOLYMBIC е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на гноен хидраденит (акне инверза) при възрастни пациенти с неадекватен отговор към конвенционална системна терапия на ГХ.

Болест на Crohn

SOLYMBIC е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при възрастни пациенти, при които липсва терапевтичен отговор, независимо от цялостно и в достатъчна степен проведения курс на лечение с кортикостероид и/или имunosупресор или при такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапия.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

SOLYMBIC е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), при които има неадекватен отговор към конвенционалната терапия, включително първична хранителна терапия, кортикостероид и имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за тези терапии.

Улцерозен колит

SOLYMBIC е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор на стандартната терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-МП) или азатиоприн (АЗА), или имат непоносимост, или медицински противопоказания за подобна терапия.

Увеит

SOLYMBIC е показан за лечение на неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор към кортикостероиди, при пациенти, при които е необходимо да се избягват кортикостероиди, или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с SOLYMBIC трябва да бъде започнато и надзиравано от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на състояния, за които SOLYMBIC е показан. Препоръчително е офталмолозите да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с SOLYMBIC (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с SOLYMBIC трябва да се дава специална сигнална карта.

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си инжектират сами SOLYMBIC, ако лекарят сметне това за уместно и при съответно медицинско проследяване, когато е необходимо.

По време на лечението с SOLYMBIC е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза SOLYMBIC при възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като единична доза чрез подкожно инжектиране. По време на лечението с SOLYMBIC трябва да се продължи прилагането на метотрексат.

По време на лечението с SOLYMBIC може да продължи прилагането на глюкокортикоиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбинацията с други модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, освен метотрексат, вижте точки 4.4 и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията с адалимумаб е понижен, могат да имат полза от увеличение на честотата на прилагане до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

Наличните данни за адалимумаб предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде преоценено.

Прекъсване на лечението

Може да е необходимо прекъсване на лечението, например преди хирургична интервенция или при възникване на сериозна инфекция.

Повторното прилагане на SOLYMBIC след 70-дневно или по-продължително прекъсване трябва да води до същата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.

Анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и псориатичен артрит

Препоръчителната доза SOLYMBIC за пациенти с анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като единична доза чрез подкожно инжектиране.

За всички, посочени по-горе показания, наличните данни предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде преоценено внимателно.

Псориазис

Препоръчителната доза SOLYMBIC за възрастни пациенти е първоначална доза 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след първоначалната доза.

Продължителната терапия след 16 седмици трябва внимателно да бъде преоценена при пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период.

След 16 седмици, пациентите с недостатъчен отговор може да имат положителен ефект от повишаването на честотата на прилагане до 40 mg седмично. Ползите и рисковете от продължителната ежеседмична терапия трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след повишаване на честотата на прилагане (вж. точка 5.1). Ако бъде постигнат задоволителен отговор с повишена честота на прилагане, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

Гноен хидраденит

Препоръчителната доза SOLYMBIC за възрастни пациенти с гноен хидраденит (ГХ) е 160 mg първоначално в ден 1 (приложени като четири 40 mg инжекции в един ден или като две 40 mg инжекции на ден в два последователни дни), последвано от 80 mg две седмици по-късно в ден 15 (приложени като две 40 mg инжекции в един ден). След две седмици (ден 29) да се продължи с доза 40 mg всяка седмица. Ако е необходимо, антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с SOLYMBIC. Препоръчително е пациентите да използват локално антисептично измиване на техните лезии от ГХ ежедневно по време на лечението с SOLYMBIC.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преоценена при пациенти, при които няма подобрене в рамките на този времеви период.

Ако лечението трябва да бъде прекъснато, възобновяването може да стане с SOLYMBIC 40 mg всяка седмица (вж. точка 5.1).

Ползите и рисковете от продължаване на дългосрочното лечение трябва да се оценяват периодично (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на SOLYMBIC при възрастни пациенти с умерена до тежка форма на болестта на Crohn е 80 mg на Седмица 0, последвани от 40 mg на Седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg на Седмица 0 (дозата може да се приложи като четири инжекции в рамките на един ден или като две инжекции на ден в рамките на два последователни дни), 80 mg на Седмица 2, със съзнанието, рискът от нежелани събития е по-висок при прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Алтернативно, ако пациентът е прекратил терапията с SOLYMBIC, но възникнат признаци и симптоми на заболяването, лечението с SOLYMBIC може да бъде подновено. Налице е твърде ограничен опит относно подновяването на терапията след повече от 8 седмици от последния прием.

По време на поддържащата терапия дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към терапията, може да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 40 mg SOLYMBIC всяка седмица.

Някои пациенти, при които липсва отговор до Седмица 4, може да имат полза от продължителна поддържаща терапия до Седмица 12. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на SOLYMBIC при възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg на Седмица 0 (дозата може да бъде приложена като четири инжекции в един ден или като две инжекции дневно, в два последователни дни) или 80 mg на Седмица 2. След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране.

По време на поддържащата терапия, дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към терапията, може да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 40 mg SOLYMBIC всяка седмица.

Клиничен отговор обикновено се достига в рамките на 2-8 седмици от лечението. Лечението с SOLYMBIC не трябва да продължава при пациенти, при които няма отговор в този времеви период.

Увеит

Препоръчителната доза SOLYMBIC при възрастни пациенти с увеит е първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Има ограничен опит относно започване на лечение само с адалимумаб. Лечението с SOLYMBIC може да започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други имуномодулатори от небиологичен

произход. Дозите на съпътстващите кортикостероиди могат да бъдат намалявани постепенно в съответствие с клиничната практика две седмици след началото на лечението с SOLYMBIC.

Препоръчително е ползите и рисковете от продължително дългосрочно лечение да се оценяват на годишна база (вж. точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Нарушена бъбречна и/или чернодробна функция

Адалимумаб не е проучван при тези популации от пациенти. Не могат да бъдат дадени препоръки за дозировка.

Педиатрична популация

SOLYMBIC е наличен само като предварително напълнена спринцовка от 20 mg и 40 mg и предварително напълнена писалка от 40 mg. Не е възможно да се приложи SOLYMBIC при педиатрични пациенти, при които е необходима по-ниска от пълната доза 20 mg или 40 mg. Ако е необходима алтернативна доза, трябва да се използват други лекарствени продукти, съдържащи адалимумаб, които предлагат такава възможност.

Артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза SOLYMBIC при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на 6-годишна възраст и по-големи е 24 mg/m² телесна повърхност до максимална единична доза 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица посредством подкожна инжекция. Обемът за инжектиране се подбира въз основа на ръста и теглото на пациентите (таблица 1).

Адалимумаб не е изследван при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст под 6 години.

Таблица 1. Доза SOLYMBIC в милиграми (mg) в зависимост от ръста и телесното тегло при пациенти с артрит, свързан с ентезит

Ръст (cm)	Общо телесно тегло (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-
120	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*
160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*
170	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*
180	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*

* Максималната единична доза е 40 mg (0,8 ml)

- Неприложимо, SOLYMBIC е наличен само като предварително напълнена спринцовка от 20 mg и 40 mg и предварително напълнена писалка от 40 mg

Плакетен псориазис при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза SOLYMBIC е 0,8 mg на kg телесно тегло (до максимално 40 mg на доза), приложена подкожно веднъж седмично за първите две дози и след това през седмица.

Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не се е повлиял през този период от време.

Ако е показано повторно лечение с SOLYMBIC, трябва да се следват горните указания за прилагане и продължителност на лечението.

Безопасността на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакетен псориазис е оценена в продължение на средно 13 месеца.

При пациенти на възраст над 4 години, но с телесно тегло под 23 kg или между 29 и 46 kg не е възможно да се приложи доза с този продукт. Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 4 години при това показание.

Приложената доза се избира въз основа на теглото на пациентите (таблица 2).

Таблица 2 Доза SOLYMBIC в милиграми (mg) в зависимост от телесното тегло при пациенти с педиатрична форма на псориазис

Телесно тегло (kg)	Доза при педиатрична форма на псориазис
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Неприложимо, SOLYMBIC е наличен само като предварително напълнена спринцовка от 20 mg и 40 mg и предварително напълнена писалка от 40 mg.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло < 40 kg:

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на SOLYMBIC при педиатрични пациенти с тежка форма на болестта на Crohn е 40 mg на седмица 0, последвани от 20 mg на седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 80 mg на седмица 0 (дозата може да се приложи като две инжекции в рамките на един ден), 40 mg на седмица 2, със съзнанието, че рискът от нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 20 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Някои пациенти, при които отговорът към терапията е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 20 mg SOLYMBIC всяка седмица.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло \geq 40 kg:

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на SOLYMBIC при педиатрични пациенти с тежка форма на болестта на Crohn е 80 mg на Седмица 0, последвани от 40 mg на Седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg на Седмица 0 (дозата може да се приложи като четири инжекции в рамките на един ден или като две инжекции на ден в рамките на два последователни дни), 80 mg на Седмица 2, със съзнанието, че рискът от нежелани лекарствени събития е по-висок при прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Някои пациенти, при които отговорът към терапията е незадоволителен могат да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 40 mg SOLYMBIC всяка седмица.

При пациенти, при които няма отговор до Седмица 12, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно обмислено.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 6 години при това показание.

Педиатричен гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб при деца на възраст 12-17 години все още не са установени за гноен хидраденит. Липсват данни. Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 12 години при това показание.

Педиатричен улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб при деца на възраст 4-17 години все още не са установени. Липсват данни. Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст <4 години при това показание.

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

Няма съответно приложение на адалимумаб в педиатричната популация при показанията анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит.

Увеит в детска възраст

Безопасността и ефикасността на адалимумаб при деца на възраст от 2 до 17 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

SOLYMBIC се прилага чрез подкожно инжектиране. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Писалка от 40 mg и предварително напълнени спринцовки от 20 mg и 40 mg са на разположение на пациентите за прилагане на пълна доза 20 mg или 40 mg.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно документирани.

Инфекции

Пациентите, приемащи TNF-антагонисти, са по-податливи към сериозни инфекции. Нарушените функции на белите дробове могат да повишат риска от развитие на инфекция. Ето защо, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението с SOLYMBIC. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

Лечението с SOLYMBIC не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително при хронични или локализиращи инфекции, докато инфекцията не бъде овладяна. При пациенти, които са били изложени на туберкулоза и пациенти, които са пътували в райони с висок риск за заболяване от туберкулоза или ендемични микози, като хистоплазмоза, коксидиоидомикоза или бластомикоза, рискът и ползата от лечението с SOLYMBIC трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. Други опортюнистични инфекции).

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с SOLYMBIC, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на SOLYMBIC трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Изисква се повишено внимание, когато лекарите обмислят прилагане на SOLYMBIC при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имunosупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции, включително сепсис, дължащ се на бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, паразитни, вирусни или други опортюнистични инфекции, като листериоза, легионелоза и пневмоцистис са съобщавани при пациенти, получаващи адалимумаб.

Другите сериозни инфекции, наблюдавани при клинични проучвания включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септициемия. Докладвани са случаи на хоспитализация или на фатален изход, свързани с инфекциите.

Туберкулоза

Съобщава се за случаи на туберкулоза, включително и на ново начало на туберкулоза при пациенти, приемащи адалимумаб. Докладвани са случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с SOLYMBIC всички пациенти трябва да се оценят както за активна, така и за неактивна ("латентна") туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на пациентите с анамнеза за туберкулоза или възможна предхождаща експозиция на хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща имunosупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се проведат съответните скринингови изследвания, т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в сигналната карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, лечението с SOLYMBIC не трябва да се започва (вж. точка 4.3).

Във всички, описани по-долу случаи, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде много внимателно обмислено.

Ако се подозира латентна туберкулоза, трябва да се проведе консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с SOLYMBIC, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с SOLYMBIC при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза, независимо от отрицателния тест за туберкулоза и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение за туберкулоза, при пациенти, лекувани с адалимумаб се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с адалимумаб.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечението с SOLYMBIC възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

Опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции са били наблюдавани при пациенти, приемащи адалимумаб. Тези инфекции не са били последователно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти и това е довело до закъснение в прилагането на подходящото лечение, понякога водещо до фатален изход.

При пациенти, които развиват признаци и симптоми като треска, неразположение, загуба на тегло, потене, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или други сериозни системни заболявания със или без съпътстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и прилагането на SOLYMBIC трябва да бъде спрян. Диагностицирането и прилагането на емпирично противогъбично лечение при тези пациенти трябва да стават при консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е възникнала реактивация на хепатит В. Някои случаи са завършили летално. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с SOLYMBIC. Препоръчва се консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В, при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение с SOLYMBIC, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, SOLYMBIC трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски доказателства за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена

склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне прилагането на SOLYMBIC при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обмисли прекратяване на приема на SOLYMBIC. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с SOLYMBIC, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са редки по време на клиничните проучвания. Несериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия след прилагане на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на SOLYMBIC трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Сух естествен каучук

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка или писалка е изработена от сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергични реакции.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с адалимумаб, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните T-, B-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В контролираните части на клиничните проучвания с адалимумаб с TNF-антагонисти, повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми, са наблюдавани сред пациентите, получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с контролните пациенти. Въпреки това, случаите са редки. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. При пациенти с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване има повишен фонов риск от развитие на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонист, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми, левкемия и други злокачествени заболявания.

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които фатални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението \leq 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален T-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип T-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено завършва фатално. Някои от тези хепатолиенални T-клетъчни лимфоми, свързани с адалимумаб, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с

SOLYMBIC. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален T- клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с SOLYMBIC (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или при които лечението с адалимумаб е продължено след развитието на злокачествено заболяване. Следователно, трябва да се обмисли с повишено внимание лечението с SOLYMBIC при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Всички пациенти и, по-специално, пациентите с анамнеза за продължителна имunosупресивна терапия или пациентите с псориазис и анамнеза за PUVA лечение, трябва да бъдат изследвани за наличието на немеланомен кожен рак преди и по време на лечението с SOLYMBIC. Докладвани са също меланом и Меркел-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В експлораторно клинично проучване, оценяващо прилагането на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за по-голям брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с инфликсимаб, в сравнение с контролните пациенти. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, трябва да се упражни повишено внимание при прилагане на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

От наличните данни не е известно дали лечението с адалимумаб повлиява риска от развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск от дисплазия или карцином на дебелото черво (например, пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или с анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия регулярно преди терапията и в хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии според местните препоръки.

Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са докладвани с TNF-антагонисти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани с адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например продължителна температура, поява на синини, кървене, бледност), докато са на лечение с SOLYMBIC. Преустановяването на лечението с SOLYMBIC трябва да се обмисли при пациенти с потвърдени значими хематологични отклонения.

Ваксинации

В клинично проучване, обхващащо 226 възрастни индивиди с ревматоиден артрит, които са били лекувани с адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антигено-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекцията чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

Препоръчва се педиатричните пациенти да приключат, по възможност, с всички имунизации съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с SOLYMBIC.

Пациентите на SOLYMBIC могат да бъдат едновременно подложени на всякакъв друг вид ваксинации, освен тези с живи ваксини. Прилагането на живи ваксини при кърмачета, изложени на SOLYMBIC *in utero* не се препоръчва до 5 месеца след последното приложение на инжекция с SOLYMBIC на майката по време на бременност.

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойната сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойната сърдечна недостатъчност се съобщават и при пациенти, получаващи адалимумаб. SOLYMBIC трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). SOLYMBIC е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с SOLYMBIC трябва да се преустанови при пациенти, които развиват нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с SOLYMBIC може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно влиянието на продължителното лечение с SOLYMBIC върху развитието на автоимунни заболявания. Ако след лечение с SOLYMBIC, пациентът развие симптоми, предполагащи лупусоподобен синдром и покаже положителен резултат за антитела срещу двойно-верижната ДНК, не трябва да бъде прилагано по-нататъшно лечение с SOLYMBIC (вж. точка 4.8).

Съпътстващо приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания със съпътстващо приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерцепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното прилагане на етанерцепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерцепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече и от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо, не се препоръчва комбинацията на SOLYMBIC и анакинра (вж. точка 4.5).

Съпътстващото приложение на SOLYMBIC с други биологични DMARDS (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва, поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Ако се планира хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на SOLYMBIC, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават адалимумаб.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Crohn, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или причинява стриктури.

Пациенти в старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб пациенти на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с фатален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориазичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато адалимумаб е даван едновременно с метотрексат, образуването на антитела е било по-ниско, в сравнение с прилагането ѝ като монотерапия. Прилагането на адалимумаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

Комбинацията на SOLYMBIC и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Съпътстващо приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти”).

Комбинацията на SOLYMBIC и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Съпътстващо приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти”).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Силно се препоръчва жените с детероден потенциал да употребяват подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата ѝ в продължение на поне пет месеца след последното лечение с SOLYMBIC.

Бременност

Има ограничени клинични данни за експозиция на адалимумаб по време на бременност.

В проучване на свързана с развитието токсичност, проведено при маймуни, няма показания за матерна токсичност, ембриотоксичност или тератогенност. Няма налични предклинични данни за постнаталната токсичност на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибиране на TNF α , прилаганият по време на бременност адалимумаб може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Прилагането на SOLYMBIC не се препоръчва по време на бременност.

Адалимумаб може да премине през плацентата в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези кърмачета могат да бъдат изложени на повишен риск от инфекция. Прилагането на живи ваксини при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали адалимумаб се екскретира в кърмата или се абсорбира системно след поглъщане.

Жените не трябва да кърмят в продължение на поне пет месеца след последното лечение с SOLYMBIC, тъй като човешките имуноглобулини се екскретират в млякото.

Фертилитет

Не са налични предклинични данни за ефекта на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

SOLYMBIC повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на SOLYMBIC (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е изследван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориазис, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи адалимумаб и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

Делът на пациентите, които са преустановили лечението си поради нежелани събития по време на двойнослепия, контролиран период на основните проучвания е 5,9% при пациентите, приемащи адалимумаб и 5,4% при пациентите, лекувани с контрола.

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка.

Докладвани са сериозни нежелани реакции за адалимумаб. TNF-антагонистите, като SOLYMBIC засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак.

Фатални и животозастрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепато-спленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на адалимумаб.

Докладвани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни демиелинизиращи събития и съобщения за лупус, свързани с лупус състояния и синдром на Stevens-Johnson.

Педиатрична популация

Нежелани лекарствени реакции при педиатрични пациенти

Като цяло, нежеланите събития при педиатрични пациенти са сходни по честота и вид с наблюдаваните при възрастни пациенти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е преставен по системно-органи класове и честота в таблица 3 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астериск (*) в колоната за Системно-органи класове е

отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 3 Нежелани реакции

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много чести	инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Чести	системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), инфекции на ухото, инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции
	Нечести	неврологични инфекции (включително вирусен менингит), опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит ¹⁾
Неоплазми—доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	Чести	рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином), доброкачествени неоплазми

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	Нечести	лимфом**, солидни тумори на вътрешните органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	хепатоспленален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ , Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	саркоидоза ¹⁾ , васкулит
	Редки	анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	повишение на липидите
	Чести	хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	главоболие
	Чести	парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечести	мозъчносъдови инциденти ¹⁾ тремор, невропатия
	Редки	множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Чести	нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	Нечести	диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	вертиго
	Нечести	глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	тахикардия
	Нечести	миокарден инфаркт ¹⁾ ритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	хипертония, зачервяване, хематом
	Редки	аневризма на аортата, оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	астма, диспнея, кашлица
	Нечести	белодробен емболизъм ¹⁾ интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив ¹⁾
	Редки	белодробна фиброза ¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, <i>sicca syndrome</i> (сухота в устата)
	Нечести	панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	перфорация на червата ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	повишение на чернодробните ензими
	Нечести	холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	хепатит, реактивация на хепатит В ¹⁾ автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ , уртикария, поява на синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза,

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
		алопеция ¹⁾ , пруритус
	Нечести	нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	еритема мултиформе ¹⁾ синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ , ангиоедем ¹⁾ , кожен васкулит ¹⁾
	С неизвестна честота	влошаване на симптомите на дерматомиозита ¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	мускулно-скелетна болка
	Чести	мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	увреждане на бъбреците, хематурия
	Нечести	ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия ¹⁾
	Нечести	възпаление
Изследвания*	Чести	нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	нарушено заздравяване

* допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8

** включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително данни от спонтанни съобщения

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност при пациенти с ГХ, лекувани с адалимумаб ежеседмично, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Увеит

Профилът на безопасност при пациенти с увеит, лекувани с адалимумаб през седмица, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни честотата на инфекциите е била 1,51 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб и 1,46 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са били предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит. Повечето пациенти са продължили лечението с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е била 0,04 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб и 0,03 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

При контролираните и отворени проучвания при деца и възрастни с адалимумаб са докладвани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, които са възникнали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазма, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистис, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното заболяване.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на клинични проучвания с адалимумаб при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациентогодини по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания с адалимумаб с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с адалимумаб пациенти спрямо честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 4,0 месеца за адалимумаб и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб, пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак,

сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с адалимумаб с медианна продължителност от приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите са, съответно, приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит има съобщения за редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб (вж. точка 4.4).

Автоантитела

При проучвания I-V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщили положителни нива на Седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориаатичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупусоподобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориаатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани клинични изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години и с артрит, свързан с ентезит на възраст от 6 до 17 години, повишение на ALT ≥ 3 x ULN е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,3% от пациентите на лечение с контрола. Повечето случаи на повишение на ALT възникват при съпътстваща употреба с метотрексат. Не е наблюдавано повишение на ALT ≥ 3 x ULN при клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В клинично проучване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с Болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на два съобразени с телесното тегло режима на

поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност до 52 седмици, настъпва повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имуносупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с плакетен псориазис с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,8% от лекуваните контролни пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT ≥ 3 x ULN в клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

В контролирани клинични проучвания с адалимумаб (начални дози от 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2, следвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4) при пациенти с гноен хидраденит, с продължителност на контролния период, варираща от 12 до 16 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с адалимумаб и при 0,6% от контролните пациенти.

В контролирани проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg на седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1) при пациенти с увеит до 80 седмици със средна експозиция от съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с адалимумаб, и 105,0 дни при пациенти, увеличение на стойностите на ALT ≥ 3 x ULN са настъпили при 2,4% от пациентите на адалимумаб и при 2,4% от контролните пациенти.

За всички показания в клиничните проучвания пациентите с повишени ALT са били асимптоматични, като в повечето случаи повишението е било преходно и е отшумяло при продължаване на терапията. Въпреки това, съществуват постмаркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност, както и за по-малко тежки чернодробни нарушения, които могат да предхождат чернодробната недостатъчност, като хепатит, включително автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Съпътстващо лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

При проучвания на пациенти с болестта на Crohn е наблюдавана по-висока честота на злокачествени заболявания и нежелани реакции, свързани със сериозна инфекция, при комбинацията на адалимумаб и азатиоприн/6-меркаптопурин, в сравнение със самостоятелно прилагане на адалимумаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана доза-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократно прилагани интравенозни дози от 10 mg/kg, които са около 15 пъти по-високи от препоръчителната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α). АТС код: L04AB04

SOLYMBIC е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC50 от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

След лечение с адалимумаб се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделиране на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след прилагане на адалимумаб. При пациентите на лечение с адалимумаб обикновено се наблюдава подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с адалимумаб. При пациенти с болестта на Crohn, е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNF α . Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценяван при над 3 000 пациенти във всички клинични проучвания на ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца.

Проучване I на ревматоидния артрит (РА) е оценявало 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст \geq 18 години, провели са неуспешно лечение с поне едно модифициращо болестта антиревматоидно лекарство и са имали недостатъчен ефект от прилагането на метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) седмично, и чиято доза метотрексат е останала постоянно на 10 до 25 mg седмично. Прилагани са дози 20, 40 или 80 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА е оценявало 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст \geq 18 години и са провели неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен продукт. Прилагани са дози 20 или 40 mg адалимумаб чрез подкожно инжектиране през седмица с плацебо на алтернативните седмици или

всяка седмица, в продължение на 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи болестта антиревматоидни лекарства.

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване е имало три групи пациенти. Първата е получавала инжекции с плацебо ежеседмично в продължение на 52 седмици. Втората е получавала 20 mg адалимумаб ежеседмично в продължение на 52 седмици. Третата група е получавала 40 mg адалимумаб през седмица и инжекции с плацебо на алтернативните седмици. След приключване на първите 52 седмици, на 457 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб/Метотрексат през седмица за период до 10 години.

Проучване IV на РА е оценявало главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години. На пациентите е било позволено или да не бъдат лекувани досега с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, или да останат на предшестващото си ревматологично лечение при условие, че то е било стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлороквин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V на РА е оценявало 799 нелекувани с метотрексат, възрастни пациенти с умерено до тежко изразен ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване е оценявало ефективността на комбинацията адалимумаб 40 mg през седмица и метотрексат, монотерапията с адалимумаб 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат, за редуциране на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, на 497 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица за период до 10 години.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторичната крайна точка в проучване IV на РА е било установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR на Седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR на Седмица 52. Проучвания III и V на РА са имали за допълнителна първична крайна точка на Седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА е имало за първична крайна точка и установяването на промените в качеството на живот.

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с адалимумаб пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за дозата от 40 mg през седмица са обобщени в таблица 4.

Таблица 4 Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания (процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА ^{a**}		Проучване II на РА ^{a**}		Проучване III на РА ^{a**}	
	Плацебо / МТХ ^b n=60	Адалимумаб ^б / МТХ ^в n=63	Плацебо n=110	Адалиму маб ^б n=113	Плацебо / МТХ ^b n=200	Адалиму маб ^б / МТХ ^в n=207
ACR 20						
6 месеца	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 месеца	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 месеца	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	4,5%	23,2%

^a Проучване I на РА на 24 седмица, проучване II на РА на 26 седмица и проучване III на РА на 24 и 52 седмици

^б 40 mg адалимумаб, прилагани през седмица

^в МТХ= метотрексат

^{**} p < 0,01, адалимумаб спрямо плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички индивидуални компоненти на критериите на отговора по ACR (брой на напрегнатите и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на заболяването и болката, резултати за индекса на инвалидизация (от Въпросника за оценка на здравето, Health Assessment Questionnaire, HAQ) и стойности на С-реактивния протеин (в mg/dl)) са били подобрили на седмици 24 или 26, в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения са се задържали до 52 седмица.

Във фаза III на открито разширение на проучване за РА, степента на отговора по ACR се е задържала при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207 пациенти, които са били рандомизирани на адалимумаб 40 mg през седмица, 114 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) са имали отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) са имали отговор 20 по ACR, 56 пациенти (69,1%) са имали отговор 50 по ACR и 43 пациенти (53,1%) са имали отговор 70 по ACR.

В проучване IV на РА, отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия е бил статистически значимо по-добър, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартна терапия (p < 0,001).

В проучвания I-IV на РА, лекуваните с адалимумаб пациенти са достигали статистически значими 20 и 50 отговори по ACR, в сравнение с плацебо, още през първите една до две седмици след започване на лечението.

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с адалимумаб и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб на Седмица 52, като отговорите са били запазени на Седмица 104 (вж. таблица 5).

Таблица 5 Отговори по ACR в проучване V на РА (процент пациенти)

Отговор	MTX n = 257	Адалимумаб n = 274	Адалимумаб/ MTX n = 268	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
ACR 20						
52 седмица	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмица	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 седмица	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 седмица	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 седмица	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^а р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^б р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията адалимумаб и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават да се лекуват с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) са имали отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) са имали отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60,0%) са имали отговор 70 по ACR.

На седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат са достигнали клинична ремисия (DAS28 < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с адалимумаб. Комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на по-ниско болестно състояние при пациентите с наскоро диагностициран умерено до тежко изразен ревматоиден артрит. Отговорът в двете рамена на монотерапия е бил сходен ($p = 0,447$).

Рентгенологичен отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозиите и резултата за стеснението на ставното пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат са показали статистически значима по-малка рентгенологично оценена прогресия на 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите, получаващи само метотрексат (вж. таблица б).

В откритото продължение на проучване III на РА, показват, че намалението в степента на прогресия на структурните увреждания се е задържало в продължение на 8 и 10 години в подгрупа от пациентите. На 8-та година, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са били оценявани рентгенологично. От тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка. На 10-та година, 79 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са оценявани рентгенологично. От тях 40 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка.

Таблица 6 Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTX ^a	Адалимумаб /MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX- адалимумаб/MTX (95% доверителен интервал ^b)	р-стойност
Общ резултат по Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^b
Резултат за ерозиите	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Резултат за JSN ^c	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a метотрексат

^b 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и адалимумаб

^c въз основа на ранков анализ

^d Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. таблица 7).

Таблица 7 Средни рентгенологични промени на Седмица 52 при проучване V на РА

	MTX n = 257 (95% доверителен интервал)	Адалим умаб n = 274 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб/ MTX n = 268 (95% доверителен интервал)	р-стой- ност ^a	р-стой- ност ^b	р-стой- ност ^b
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^b р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^c р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

След 52-седмично и 104-седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ резултат по Sharp $\leq 0,5$) е бил значимо по-висок при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапията с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, $p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб (съответно 50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

В откритото продължение на проучване V при РА, средната промяна спрямо изходната стойност на 10-тата година в модифицирания общ резултат по Sharp е била 10,8, 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответстващите проценти от пациенти без рентгенологична прогресия са били 31,3%, 23,7% и съответно 36,7%.

Качество на живот и физически функции

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физически функции са били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от “Въпросника за оценка на здравето” (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка на Седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано на Седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрене във физическата функция и са продължили лечението, подобрието се е задържало до Седмица 520 (120 месеци) на откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е било отчитано до Седмица 156 (36 месеца), като подобрието се е задържало през цялото това време.

В проучване V на РА, подобрието в индекса на инвалидизация от HAQ и физическият показател от SF 36, са показали по-голямо подобрене ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат спрямо монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб на седмица 52, което се е задържало до Седмица 104. От 250-те пациенти, завършили откритото продължение на проучването, подобриенията във физическата функция са се задържали и през 10-те години от лечението.

Артрит, свързан с ентезит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценявани в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получат на 24 mg/m² телесна повърхност (body surface area, BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m² BSA адалимумаб до максимум 40 mg през седмица подкожно за още 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до Седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на малформация или стави със загуба на подвижност плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно намаление на процента от -62,6% (медиана на процентната промяна -88,9%) при пациентите в групата с адалимумаб в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. Подобрието в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до Седмица 156 при 26 от 31 (84%) пациенти в групата на адалимумаб, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Ефектът на адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, е бил оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с

активен анкилозираш спондилит (средната изходна оценка за активността на заболяването [Индекс за активност на заболяването анкилозираш спондилит по Bath - BASDAI] е била 6,3 при всички групи), които са имали недостатъчен отговор към стандартната терапия. Седемдесет и девет пациенти (20,1%) са били лекувани съпътстващо с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикоиди. Заслепеният период е бил последван от открит период, по времето на който пациентите са получавали адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, подкожно, в продължение на до 28 допълнителни седмици. Пациентите (n = 215, 54,7%), които не са постигнали оценка при анкилозираш спондилит (ASAS) 20 на 12-та, 16-та, или 20-та седмица, са получавали, по-рано открито адалимумаб 40 mg, през седмица, подкожно, и са разглеждани впоследствие като неотговорили на лечението при статистическите анализи на двойнослепия период.

При по-голямото проучване I на АС при 315 пациенти, резултатите са показали статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на анкилозиращия спондилит при пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Значим отговор е отбелязан първо на седмица 2 и е поддържан през всичките 24 седмици (таблица 8).

Таблица 8 Отговор на лечението при плацебо-контролирано проучване на АС – Проучване I Намалване на признаците и симптомите

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

***, ** Статистически значими при $p < 0,001$, $< 0,01$ за всички сравнения между адалимумаб и плацебо в Седмици 2, 12 и 24

^a Оценки при анкилозираш спондилит

^b Индекс за активност на заболяването анкилозираш спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с адалимумаб, са имали статистически значимо подобрение на Седмица 12, което е поддържано до Седмица 24, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозираш спондилит [Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL].

Сходни тенденции (не всички статистически значими) са били наблюдавани и при по-малкото рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване II на АС при 82 възрастни пациенти с активен анкилозираш спондилит.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Адалимумаб 40 mg през седмица е била оценена при 185 пациенти в едно рандомизирано, 12-седмично двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен аксиален

спондилоартрит без рентгенографски данни за АС (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI)] е 6,4 за пациенти, лекувани с адалимумаб и 6,5 за тези на плацебо), които са имали неадекватно повлияване или непоносимост към ≥ 1 нестероидни противовъзпалителни средства или с противопоказание за НСПВС.

На изходно ниво, тридесет и три (18%) от пациентите са лекувани съпътстващо с модифициращите болестта антиревматоидни лекарства и 146 (79%) пациенти с НСПВС. Двойнослепият период е последван от отворен период, по време на който пациентите получават подкожно адалимумаб 40 mg през седмица, допълнително до 144 седмици. Резултатите на седмица 12 показват статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на активен аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни, при пациенти, лекувани с адалимумаб, в сравнение с плацебо (таблица 9).

Таблица 9 Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване на аксиален спондилоартрит

Двойносляпо проучване Отговор на седмица 12	Плацебо N = 94	Адалимумаб N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS частична ремисия	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{b,г,д}	-0,3	-1,0***
ASDAS Inactive Disease	4%	24%***
hs-CRP ^{г,е,ж}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^з MRI Sacroiliac Joints ^{г,и}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Spine ^{г,и}	-0,2	-1,8**

^a Оценка на Международно Дружество по Спондилоартрит

^b Bath индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^в Стойност на активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^г Средна промяна от изходното ниво

^д n = 91 плацебо и n = 87 адалимумаб

^е С-реактивен протеин с висока чувствителност (mg/l)

^ж n = 73 плацебо и n = 70 адалимумаб

^з Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада

^и n = 84 плацебо и адалимумаб

^и n = 82 плацебо и n = 85 адалимумаб

***, **, * Статистически значимо съответно, при $p < 0,001$, $< 0,01$ и $< 0,05$, за всички сравнения между адалимумаб и плацебо.

В открито разширение, подобрението на признаците и симптомите е поддържано с терапия с адалимумаб до седмица 156.

Намаляване на възпалението

Значително подобрение на признаците на възпаление измерено с hs-CRP и MRI на сакроилиачните стави и гръбначния стълб, е било поддържано при пациенти, лекувани с адалимумаб до седмица 156 и седмица 104, съответно.

Качество на живот и физическа активност

Свързаното със здравето качество на живот и физическа активност са оценени с помощта на HAQ-S и SF-36 въпросници. От изходно ниво до 12-та седмица адалимумаб е показал статистически значимо по-голямо подобрение в крайния резултат на HAQ-S, и при SF-36 резултат на физическата компонента (PCS), в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството на

живот и физическата активност е било поддържано по време на открито продължение до седмица 156.

Псориатичен артрит

Адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, е проучван при пациенти с умерено до тежко изразен активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания I и II на ПсА. Проучване I на ПсА с 24-седмична продължителност, е обхванало 313 възрастни пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, от които приблизително 50% са приемали метотрексат. Проучване II на ПсА с 12-седмична продължителност, е обхванало 100 пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства. При приключване и на двете проучвания, 383 пациенти са били включени в открито продължение на проучването, в което е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица (eow).

Няма достатъчно доказателства за ефикасността на адалимумаб при пациенти с подобен на псориатична артропатия анкилозиращ спондилит, поради малкия брой проучени пациенти.

Таблица 10 Отговори по ACR в плацебо-контролирани проучвания на псориатичен артрит (процент пациенти)

Отговор	Проучване I на ПсА		Проучване II на ПсА	
	Плацебо N = 162	Адалимумаб N = 151	Плацебо N = 49	Адалимумаб N = 51
ACR 20				
12 седмица	14%	58% ***	16%	39% *
24 седмица	15%	57% ***	неприл.	неприл.
ACR 50				
12 седмица	4%	36% ***	2%	25% ***
24 седмица	6%	39% ***	неприл.	неприл.
ACR 70				
12 седмица	1%	20% ***	0%	14% *
24 седмица	1%	23% ***	неприл.	неприл.

*** p < 0,001 за всички сравнения между адалимумаб и плацебо

* p < 0,05 за всички сравнения между адалимумаб и плацебо

неприл. неприложимо

ACR отговорите при проучване I на ПсА са били сходни със и без съпътстващо лечение с метотрексат. ACR отговорите са поддържани при отвореното продължение на проучването до 136 седмици.

В проучванията за псориатичен артрит са били оценени рентгенографските промени. Рентгенографии на ръце, китки и стъпала са направени на изходно ниво и на Седмица 24 по време на двойнослепия период, когато пациентите са били на адалимумаб или плацебо, и на Седмица 48, когато всички пациенти са били открито на адалимумаб. Използван е модифициран общ резултат по Sharp (modified Total Sharp Score, mTSS), който включва дисталните интерфалангеални стави (т.е. не е идентичен с модифицирания общ резултат по Sharp (TSS), използван за ревматоидния артрит).

Лечението с адалимумаб е намалило степента на прогресия на периферното ставно увреждане, в сравнение с лечението с плацебо, според измерената промяна от изходното ниво на mTSS (средна стойност ± SD), 0,8 ± 2,5 в групата на плацебо (на седмица 24), в сравнение с 0,0 ± 1,9; (p < 0,001) в групата на адалимумаб (на седмица 48).

При пациентите, лекувани с адалимумаб, без рентгенографска прогресия от изходното ниво до седмица 48 (n = 102), 84% са продължили да показват липса на рентгенографска прогресия през 144-те седмици на лечението. Пациентите, лекувани с адалимумаб, са показали статистически значимо подобрение на физичните функции, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на седмица 24. Подобряването на физичните функции е продължило и през откритото продължение до седмица 136.

Псориазис

Безопасността и ефективността на адалимумаб са проучени при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки ($\geq 10\%$ BSA засягане и Псориазична област и Индекс на тежест (PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са били кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучвания I и II на псориазис, са получавали предшестваща системна терапия или фототерапия. Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата, които са били кандидати за системна терапия в рандомизирано двойносляпо проучване (Проучване III на псориазис).

В проучване I на псориазис (REVEAL) са оценени 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период A, пациентите са получавали плацебо или адалимумаб в първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. След 16-седмично лечение, пациентите които са достигнали най-малко отговор 75 по PASI (PASI резултат на подобрение от най-малко 75%, спрямо изходното ниво), са включени в период B и са получавали открито 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които са поддържали ≥ 75 отговор по PASI на седмица 33 и са били първоначално рандомизирани на активно лечение в период A, са били повторно рандомизирани в период B да получават 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо в продължение на допълнителни 19 седмици. При всички групи на лечение, средният резултат спрямо изходния резултат по PASI е бил 18,9, а изходния резултат на PGA (Physician's Global Assessment) е варирал в границите от "умерен" (53% от включените участници) до "тежък" (41%) и "много тежък" (6%).

Проучване II на псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите са получили плацебо, първоначална доза MTX от 7,5 mg, а след това нарастващи дози до седмица 12, с максимална доза 25 mg, или първоначална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (една седмица след първоначалната доза) за 16 седмици. Липсват данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16 седмици на лечение. При пациентите, получаващи MTX, които са постигнали \geq PASI 50 отговор на 8 и/или 12 седмица, не е допуснато по-нататъшно увеличаване на дозата. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният резултат по PASI е бил 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво е варирал от "лек" (< 1%) до "умерен" (48%) до "тежък" (46%) до "много тежък" (6%).

Пациентите, участващи във всички Фаза 2 и Фаза 3 проучвания на псориазис, са били оценени като подходящи за включване в откритото продължение на проучването, при което са получавали адалимумаб най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II на псориазис, първична крайна точка е бил процентът пациенти, които са достигнали отговор 75 по PASI от изходното ниво на седмица 16 (вж. таблици 11 и 12).

Таблица 11 Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати за ефикасност на седмица 16

	Плацебо N = 398 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 814 n (%)
≥PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^б
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^б
PGA: отчетлив/минимален	17 (4,3)	506 (62,2) ^б

^a Процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой

^б p < 0,001 адалимумаб спрямо плацебо

Таблица 12 Ps Проучване II (CHAMPION) - Резултати за ефикасност на седмица 16

	Плацебо N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{а, б}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{б, г}
PGA: отчетлив/минимален	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{а, б}

^а p < 0,001 адалимумаб спрямо плацебо

^б p < 0,001 адалимумаб спрямо метотрексат

^в p < 0,01 адалимумаб спрямо плацебо

^г p < 0,05 адалимумаб спрямо метотрексат

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо на седмица 33, в сравнение с 5% продължили на адалимумаб, p < 0,001, са показали “загуба на задоволителен отговор” (PASI резултат след седмица 33 и след това или преди седмица 52, достигнали до < PASI 50 отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6-точки увеличение на PASI резултата, съотнесен към Седмица 33). От пациентите, които са загубили задоволителния отговор след повторното рандомизиране на плацебо и след това са били включени в отвореното разширено проучване, 38% (25/66) и 55% (36/66) са достигнали отново отговор 75 по PASI, съответно след 12 и 24 седмици на възобновено лечение.

Общо 233 пациенти с отговор 75 по PASI 75 на Седмица 16 и Седмица 33 са получили продължително лечение с адалимумаб за 52 седмици в проучване I на псориазис, и са продължили адалимумаб в откритото продължение на проучването. Отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 74,7% и 59,0%, след допълнително 108-седмично открито лечение (общо 160 седмици). В анализа, при който всички пациенти, които са отпаднали от проучването поради нежелани лекарствени реакции или липса на ефикасност, или чиято доза е повишена, са били разглеждани за такива без отговор, отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 69,6% и 55,7%, след допълнително 108 седмично открито лечение (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в отвореното продължение на проучването за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA “умерено” или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не е получил ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са участвали в периода на възобновяване на лечението имат PGA отговор “отчетлив” или “минимален” след 16-седмично възобновено лечение, независимо от това дали са имали релапс, по време на периода на прекратяване на лечението (съответно

69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] за пациентите с релапс и тези без релапс, в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

Значителни подобрения от изходното ниво на седмица 16, в сравнение с плацебо (Проучване I и II) и MTX (Проучване II), са били демонстрирани в резултатите от DLQI (Dermatology Life Quality Index). В Проучване I, обобщените резултатите на подобренията във физическия и психологичния компонент от SF-36, са били също значителни, в сравнение с плацебо.

В отвореното продължение на проучването, при пациенти, чиято доза е повишена от 40 mg през седмица до 40 mg седмично, поради PASI отговор под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от пациентите са достигнали отговор 75 по PASI съответно на Седмица 12 и 24.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 72 пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получили първоначална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 16 седмици. На седмица 16 статистически значимо по-голям процент от пациентите, получили адалимумаб, са достигнали „чист“ или „почти чист“ PGA отговор за ръцете и/или стъпалата, в сравнение с пациенти, получили плацебо (30,6% спрямо 4,3%, съответно [P = 0,014]).

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерено тежък до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица 13). Адалимумаб показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата (BSA \geq 10% (60% от пациентите) и BSA < 10% и \geq 5% (40% от пациентите)).

Таблица 13 Ps проучване IV резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16		Седмица 26		Седмица 52
	Плацебо контролирано	Адалимумаб контролирано	Плацебо контролирано	Адалимумаб контролирано	Открито
	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F чисто/минимално и \geq 2-степен на подобрение (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, Адалимумаб спрямо плацебо					

Пациентите, лекувани с адалимумаб са показали статистически значимо подобрение на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Педиатричен плакетен псориазис

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен плакетен псориазис (определен по PGA със засягане ≥ 4 или $> 20\%$ BSA, или засягане $> 10\%$ BSA с много плътни лезии, или по PASI ≥ 20 , или ≥ 10 с клинично значимо засягане на лицето, гениталиите или ръцете/ стъпалата), който се контролира недостатъчно с локална терапия и хелиотерапия или фототерапия.

Пациентите получават адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица (до 40 mg), 0,4 mg/kg през седмица (до 20 mg) или метотрексат 0,1 – 0,4 mg/kg седмично (до 25 mg). На седмица 16 повече пациенти, рандомизирани за получаване на адалимумаб 0,8 mg/kg, имат положителни отговори за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото болните, рандомизирани за получаване на 0,4 mg/kg през седмица или МТХ.

Таблица 14: Резултати за ефикасност при педиатричен плакетен псориазис след 16 седмици

	МТХ ^a N = 37	Адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Чисто/минимално ^b	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a МТХ = метотрексат

^b P=0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо МТХ

^b P=0,083, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо МТХ

Пациентите които достигат PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“, се оттеглят от лечението до 36 седмици и се проследяват за загуба на контрол на заболяването (т.е. влошаване на PGA с най-малко 2 степени). Пациентите са лекувани след това с адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица в продължение на още 16 седмици, като честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение, е подобна на тази през предшестващия двойносляп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 лица) и PGA „чисто“ или „минимално“ при 52,6% (10 от 19 лица).

В открития период на проучването отговорите PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ се поддържат до още 52 седмици без нови находки, свързани с безопасността.

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно удължено отворено проучване при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост, противопоказание или недостатъчен отговор на най-малко 3-месечен пробен период на системна терапия с антибиотици. Пациентите в ГХ-I и ГХ-II са имали заболяване в стадий II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

Проучването ГХ-I (PIONEER I) оценява 307 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg на седмица 0, 80 mg на седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. Съпътстващата употреба на антибиотици не е била разрешена по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават адалимумаб 40 mg всяка седмица в период В.

Проучване ГХ-II (PIONEER II) оценява 326 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg на седмица 0, 80 mg на седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. 19,3% от пациентите са продължили изходната перорална антибиотична терапия по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават плацебо за период В.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, са били подходящи за участие в открито продължение на проучването, в което адалимумаб 40 mg се е прилагало всяка седмица. Средната експозиция при всички популации на адалимумаб е била 762 дни. По време на всичките три проучвания пациентите са прилагали всеки ден локално антисептично измиване.

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителни лезии и предотвратяването на влошаването на абсцесите и на дренирането на фистулите са оценени с използването на Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR; поне 50% намаление на общия брой абсцеси и възпалителни възли, без увеличение на броя на абсцесите и без увеличение на броя на дренираните фистули спрямо изходните стойности). Намаляването на свързаната с ГХ кожна болка е оценено с помощта на Числова оценъчна скала при пациенти, които са влезли в проучването с началната изходна оценка от 3 или повече по скала от 11 точки.

Значително по-голям процент от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с тези на плацебо, са постигнали HiSCR на седмица 12. Значително по-голям процент от пациентите в проучването ГХ-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХ кожна болка на седмица 12 (вж. таблица 15). Пациентите, лекувани с адалимумаб, са имали значително намален риск от обостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 15: Резултати за ефикасност на 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

	Проучване ГХ I		Проучване ГХ II	
	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично
Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% намаляване на кожната болка ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

* P < 0,05, ***P < 0,001, адалимумаб в сравнение с плацебо

^a Сред всички рандомизирани пациенти.

^b Сред пациенти с изходна оценка на свързаната с ГХ кожна болка ≥ 3, на базата на Числова оценъчна скала 0 – 10; 0 = без кожна болка, 10 = възможно най-лошата кожна болка.

Лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица значително намалява риска от влошаване на абсцесите и дрениране на фистулите. Приблизително два пъти повече е делът на пациентите в плацебо групата през първите 12 седмици на проучванията ГХ-I и ГХ-II в сравнение с тези в групата на адалимумаб, които са имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% спрямо 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0 % спрямо 13,9%).

На седмица 12 е било демонстрирано по-голямо подобрене от изходното ниво в сравнение с плацебо в специфичното за кожата, свързано със здравето качество на живот, измерено чрез

Дерматологичния индекс на качество на живот (DLQI; проучвания ГХ-I и ГХ-II), в общата удовлетвореност на пациента от медикаментозно лечение, измерена чрез Въпросника за удовлетворение от лечението с медикаменти (TSQM; проучвания ГХ-I и ГХ-II), и във физическо здраве, измерено чрез обобщената оценка по физическата компонента на SF-36 (проучване ГХ-I).

При пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg веднъж седмично на седмица 12 процентът HiSCR на седмица 36 е по-висок при пациентите, които продължават ежеседмично адалимумаб, отколкото при пациенти, при които честотата на приема е била намалена до през седмица или при които лечението е прекратено (вж. таблица 16).

Таблица 16: Дял на пациентите^a, постигнали HiSCR^b на седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично адалимумаб на седмица 12

	Плацебо (прекръпяване на лечението) N = 73	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 70	Адалимумаб 40 mg седмично N = 70
Седмица 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Седмица 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично след 12 седмици на лечение.

^b Пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или за липса на подобрение, са задължени да прекратят проучванията и са считани за неповлияни.

Сред пациентите, които са имали поне частично повлияване на седмица 12 и които са получавали непрекъснатата седмична терапия с адалимумаб, процентът на HiSCR на седмица 48 е 68,3%, а на седмица 96 – 65,1%. Дългосрочното лечение с адалимумаб 40 mg седмично за 96 седмици не установява нови находки, свързани с безопасността.

Сред пациентите, чието лечение с адалимумаб е било прекратено на 12-а седмица на проучванията ГХ-I и ГХ-II, процентът на HiSCR 12 седмици след повторно започване на лечение с адалимумаб 40 mg веднъж седмично се връща до нива, сходни с наблюдаваните преди прекръпяването му (56,0%).

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Съпътстващо са допускани постоянни дози от аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават най-малко едно от тези лекарства.

Индукцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I на CD (CLASSIC I) и проучване II на CD (GAIN). В проучване I на CD, 299 нелекувани с TNF-антагонист пациенти са рандомизирани в една от четирите терапевтични групи; плацебо на седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб на седмица 0 и 80 mg на седмица 2, 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 и 40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2. В проучване II на CD, 325 пациенти, които са загубили отговора или имат непоносимост към инфликсимаб, са рандомизирани да получават или 160 mg адалимумаб на седмица 0 и 80 mg на седмица 2 или плацебо на седмици 0 и 2. Първично неотговорилите са изключени от проучванията и следователно тези пациенти не са оценявани след това.

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получили отворено 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2. На седмица

4 пациентите са рандомизирани на 40 mg на всяка втора седмица, 40 mg на всяка седмица, или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (намаляване на CDAI \geq 70) на седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор на седмица 4. Кортикостероиди конуса е разрешено след седмица 8.

В таблица 17 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 17 Индукция на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Проучване I на CD: пациенти, неприятели инфликсимаб			Проучване II на CD: пациенти, предходно приятели инфликсимаб	
	Плацебо N = 74	Адалимумаб 80/40 mg N = 75	Адалимумаб 160/80 mg N = 76	Плацебо N = 166	Адалимумаб 160/80 mg N = 159
Седмица 4					
Клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*
Клиничен отговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Всички р-стойности са чифтни сравнения на съотношенията адалимумаб спрямо плацебо

* p < 0,001

** p < 0,01

Сходни честоти на ремисиите са наблюдавани за водещите до индукция схеми на прилагане 160/80 mg и 80/40 mg до Седмица 8, а нежеланите събития са наблюдавани по-често в групата, приемала 160/80 mg.

На Седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор на Седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 18. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

Свързаните със заболяването хоспитализации и хирургически намеси са статистически значимо по-малко при адалимумаб, в сравнение с плацебо на Седмица 56.

Таблица 18 Поддържане на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Плацебо	40 mg адалимумаб през седмица	40 mg адалимумаб всяка седмица
Седмица 26	N = 170	N = 172	N = 157
Клинична ремисия	17%	40%*	47%*
Клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за \geq 90 дни ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	N = 170	N = 172	N = 157
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за \geq 90 дни ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб спрямо плацебо

** p < 0,02 за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб спрямо плацебо

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

Сред пациентите, които нямат отговор на седмица 4, 43% от пациентите на поддържащо лечение с адалимумаб отговарят до седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

117 от 276 пациенти от проучване I на CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. 88 и 189 пациенти, съответно, са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия. Клиничният отговор (CR-100) е задържан, съответно, при 102 и 233 пациенти.

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрение в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато на Седмица 4 при пациентите, рандомизирани на адалимумаб 80/40 mg и 160/80 mg, в сравнение с плацебо, както и на Седмици 26 и 56 на проучване III на CD при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Адалимумаб е оценен в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на индукционно и поддържащо лечение с дози, в зависимост от телесното тегло (< 40 kg или ≥ 40 kg) при 192 педиатрични пациенти на възраст между 6 и 17 години (включително), с умерена до тежка болест на Crohn (CD), определена като индекс на активността на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) със скор > 30. При пациентите е трябвало да липсва отговор към конвенционалната терапия на CD (включително кортикостероиди, и/или имуномодулатор) за CD. Също така, пациентите може вече да са загубили отговор или да имат непоносимост към инфликсимаб.

Всички пациенти получават отворено индукционно лечение в доза, въз основа на изходното си телесно тегло: 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2 за пациенти ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за тези < 40 kg.

На седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 19.

Таблица 19 Поддържаща схема

Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия на Седмица 26, определена като PCDAI скор ≤ 10.

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 20. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 21.

Таблица 20 Педиатрично проучване на CD PCDAI Клинична ремисия и Отговор

	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица N = 93	Ниска Доза 20/10 mg през седмица N = 95	P стойност*
Седмица 26			
Клинична ремисия	38,7%	28,4%	0,075
Клиничен отговор	59,1%	48,4%	0,073
Седмица 52			
Клинична ремисия	33,3%	23,2%	0,100
Клиничен отговор	41,9%	28,4%	0,038

* p стойност за стандартната доза спрямо ниската доза

Таблица 21 Педиатрично проучване на CD за прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	P стойност¹
Прекратили кортикостероидите	N = 33	N = 38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N = 60	N = 57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N = 15	N = 21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза

² Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само на Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор

³ определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне 2 последователни визита след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрене) от изходно ниво до Седмица 26 и 52 е наблюдавано в индекса на телесната маса и скоростта на растеж и за двете терапевтични групи.

Статистически и клинично значимо подобрене от изходното ниво е било също наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n = 100) от педиатричното проучване на CD са продължили в дългосрочно, отворено продължение на проучването. След 5-годишна терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от останалите в проучването 50 пациенти са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите — с клиничен отговор според PCDAI.

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подрезултат от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

При проучване UC-I, 390 пациенти, които не са получавали лечение с TNF-антагонисти са рандомизирани на плацебо на седмици 0 и 2, на 160 mg адалимумаб на седмица 0, последвано от

80 mg адалимумаб на седмица 2 или на 80 mg адалимумаб на седмица 0, последвано от 40 mg на седмица 2. След седмица 2, пациентите и в двете рамена на адалимумаб са получавали 40 mg през седмица. Клиничната ремисия (дефинирана като резултат по Mayo ≤ 2 , без подрезултат > 1) е била оценена на седмица 8.

В проучване UC-II, 248 пациенти са получавали 160 mg адалимумаб на седмица 0, 80 mg на седмица 2 и 40 mg през седмица след това, и 246 пациенти са получавали плацебо. Като клинични резултати са оценени влизането в ремисия на седмица 8 и поддържането на ремисия на седмица 52.

Пациентите, започнали с 160/80 mg адалимумаб, са достигнали клинична ремисия на седмица 8 в статистически значително по-високи проценти, в сравнение с плацебо, в проучване UC-I (съответно 18% спрямо 9%, $p = 0,031$) и проучване UC-II (съответно 17% спрямо 9%, $p = 0,019$). В проучване UC-II, сред лекуваните с адалимумаб, които са в ремисия на седмица 8, 21/41 (51%) са в ремисия и на седмица 52.

Резултатите от общата популация при проучването UC-II са показани в таблица 22.

Таблица 22 Отговор, ремисия и оздравяване на лигавиците в проучване UC-II (процент пациенти)

	Плацебо	Адалимумаб 40 mg през седмица
Седмица 52	N=246	N=248
Клиничен отговор	18%	30%*
Клинична ремисия	9%	17%*
заздравяване на лигавиците	15%	25%*
Пациенти в ремисия без стероиди ≥ 90 дни ^a	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е с резултат по Mayo ≤ 2 , без подрезултат > 1 ;

Клиничният отговор представлява понижаване спрямо изходното ниво на скората по Mayo с ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ плюс понижаване на субскора за ректално кървене [RBS] ≥ 1 или абсолютен RBS, равен на 0 или 1;

* $p < 0,05$ за двустранно сравнение на процентите на адалимумаб спрямо плацебо

** $p < 0,001$ за двустранно сравнение на процентите на адалимумаб спрямо плацебо

^a От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор през Седмица 8, 47% са имали отговор, 29% са били в ремисия, 41% са показали заздравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди ≥ 90 дни през Седмица 52.

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са били с неуспешна предшествваща анти-TNF терапия с инфликсимаб. Ефикасността на адалимумаб при тези пациенти е била намалена, в сравнение с тази при пациенти, които не са получавали анти-TNF терапия. Сред пациентите, с неуспешна предшествваща анти-TNF терапия, ремисия на Седмица 52 е достигната от 3% от пациентите на плацебо и 10% от тези на адалимумаб.

Пациентите от проучванията UC-I и UC-II са имали възможност да продължат в отворено, дългосрочно разширено проучването (UC III). След тригодишна терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да са в клинична ремисия според частичния скор по Mayo.

Честота на хоспитализация

По време на 52-седмичните проучвания UC-I и UC-II са наблюдавани по-ниски честоти на хоспитализация без значение от причината, както и хоспитализации, свързани с UC за рамото на адалимумаб в сравнение с рамото на плацебо. Броят на хоспитализации без значение от причината в групата, приемаща адалимумаб, е 0,18 на пациентогодина в сравнение с 0,26 на пациентогодина при групата, приемаща плацебо, а броят хоспитализации, свързани с UC, е съответно 0,12 на пациентогодина и 0,22 на пациентогодина.

Качество на живот

В проучване UC-II лечението с адалимумаб е довело до подобрения в скората по въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ).

Увеит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или адалимумаб в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Разрешени са били съпътстващи стабилни дози от един небиологичен имunosупресор.

Проучване UV I оценява 217 пациенти с активен увеит, въпреки лечение с кортикостероиди (перорално приеман преднизон, в доза от 10 до 60 mg дневно). Всички пациенти са получили 2-седмична стандартна доза преднизон 60 mg дневно при включване в проучването, последвана от задължителен график на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ хронично лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg дневно) на изходно ниво, за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите са подложени на задължителен график на намаляване на дозата, с пълно спиране на кортикостероидното лечение до седмица 19.

Първичната крайна точка на ефикасност при двете проучвания е „времето до неуспех от лечението“. Неуспехът от лечението се определя като многокомпонентен резултат, базиран на възпалителни хориоретинални и/или възпалителни ретинални съдови лезии, клетъчен клас на предна камера (AC), степен на мътност на стъкловидното тяло (VH) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. таблица 23). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. фигура 1).

Таблица 23 Време до неуспех от лечението при проучвания UV I и UV II

Анализ Лечение	N	Неуспех N (%)	Средно време до неуспех (месеци)	KP ^a	ИД 95% за KP ^a	P-стойност ^b
Време до неуспех от лечението на или след седмица 6 в проучване UV I						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Адалимумаб	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001

Анализ Лечение	N	Неуспех N (%)	Средно време до неуспех (месеци)	KP ^a	ИД 95% за KP ^a	P-стойност ^б
Време до неуспех от лечението на или след седмица 2 в проучване UV II						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Адалимумаб	115	45 (39,1)	NE ^в	0,57	0,39, 0,84	0,004

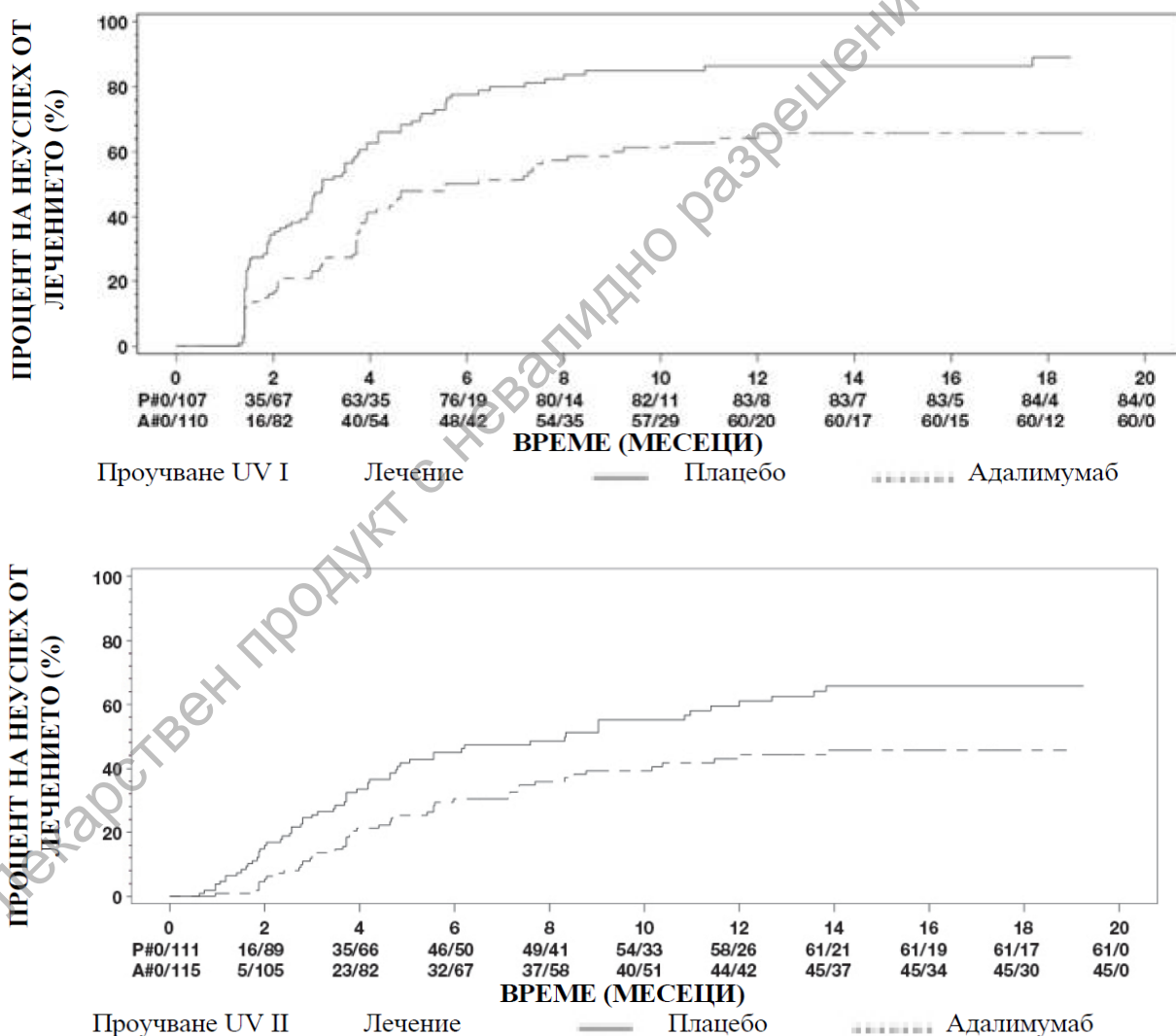
Забележка: Неуспех от лечението на или след седмица 6 (проучване UV I) или на или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

^aKP (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

^бДвустранна P-стойност от log-rank тест.

^вNE = не може да се определи. По-малко от половината от рисковите участници са имали събитие.

Фигура 1: Криви наKaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението на или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



Забележка: P# = Плацебо (Брой събития/Брой в риск); A# = Адалимумаб (Брой събития/Брой в риск).

При проучване UV I са наблюдавани статистически значими разлики в полза на адалимумаб в сравнение с плацебо за всеки компонент на терапевтичния неуспех. При проучване UV II са наблюдавани статистически значими разлики само по отношение на зрителната острота, а останалите компоненти, като цифри, са в полза на адалимумаб.

От 417 пациенти, включени в неконтролираното дългосрочно продължение на проучвания UV I и UV II, 46 пациенти се считат за неподходящи за участие (напр. развили са вторични усложнения на диабетна ретинопатия поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 371 пациенти, 276 годни за оценка пациенти са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 222 (80,4%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, АС клетки степен $\leq 0,5+$, VН степен $\leq 0,5+$), които приемат кортикостероид в доза $\leq 7,5$ mg дневно, и 184 (66,7%) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява, или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,4% от очите на седмица 78. Сред пациентите, които прекратяват участието си преди седмица 78, 11% са прекратили поради нежелани събития, а 5% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

Отчетените от пациентите резултати по отношение на функции, свързани със зрението, са измерени с помощта на NEI VFQ-25 и в двете клинични проучвания. Адалимумаб има числено превъзходство в по-голямата част от междинните резултати, със статистически значими средни разлики за общо зрение, болка в окото, близко виждане, психично здраве и общ резултат в проучването UV I, както и за общо зрение и психично здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението, не са с числено превъзходство в полза на Адалимумаб по отношение на цветното виждане в проучването UV I, както и за цветното виждане, периферното зрение и близкото виждане в проучването UV II.

Имуногенност

По време на лечението с адалимумаб могат да се образуват анти-адалимумаб антитела. Образоването на анти-адалимумаб антитела се свързва с повишения клирънс и намалената ефикасност на адалимумаб. Няма явна взаимовръзка между наличието на анти-адалимумаб антитела и възникването на нежелани събития.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с адалимумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит и неинфекциозен увеит, вижте точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на единична доза 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Средната абсолютна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след единична подкожна доза 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е вариал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средния полуживот в терминална фаза е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е вариала от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в равновесното състояние са били около 5 $\mu\text{g/ml}$ (без съпътстващо приложение на метотрексат) и съответно 8 до 9 $\mu\text{g/ml}$ (при съпътстващо приложение на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в равновесното

състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

След приложението на 24 mg/m² (до максимум 40 mg) подкожно през седмица на пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години средните минимални стационарни серумни концентрации на адалимумаб (стойности, измерени на Седмица 24) са $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ при съпътстващо приложение на метотрексат.

При възрастни пациенти с псориазис, средната най-ниска концентрация в стационарното състояние е била $5 \mu\text{g/ml}$ по време на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица, прилаган като монотерапия.

След приложението на 0,8 mg/kg (до максимално 40 mg) подкожно през седмица на педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис, средната \pm SD равновесна минимална концентрация на адалимумаб е приблизително $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79% CV).

При пациенти с гноен хидраденит дозата от 160 mg адалимумаб на седмица 0, последвана от 80 mg на седмица 2, постига минимални концентрации на адалимумаб в серума от приблизително 7-8 $\mu\text{g/ml}$ на седмица 2 и седмица 4. Средните най-ниски концентрации в равновесно състояние от седмица 12 до седмица 36 са приблизително 8 до 10 $\mu\text{g/ml}$ по време на лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза 80 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително $5,5 \mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. Натоварваща доза 160 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително $12 \mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около $7 \mu\text{g/ml}$.

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване на седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. На седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност (\pm SD) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати на седмица 4 са $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

За пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности (\pm SD) на най-ниските концентрации на адалимумаб на седмица 52 са били $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ за групата на стандартна доза и $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане през седмица до схема на прилагане всяка седмица, средните (\pm SD) серумни концентрации на адалимумаб на седмица 52 са били $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, седмично) и $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, седмично).

При пациенти с улцерозен колит, натоварваща доза 160 mg адалимумаб на седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб на седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб приблизително $12 \mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. При пациенти с улцерозен колит, приемали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица са били наблюдавани средни стационарни минимални нива приблизително $8 \mu\text{g/ml}$.

При пациенти с увеит натоварваща доза 80 mg адалимумаб на седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през седмица, започвайки от седмица 1, води до средни концентрации в стационарно състояние приблизително 8 до 10 µg/ml.

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, разкриват тенденция за явно по-висок клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране на разликите за телесно тегло се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (ААА).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Адалимумаб не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на проучванията за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

При макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното/перинаталното развитие в дози 0, 30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група), което не е установило вредности за плода, дължащи се на адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени нито проучвания за канцерогенност на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Захароза
Полисорбат 80
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте SOLYMBIC в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка за еднократна употреба може да се съхранява при температура до максимум 25°C за период до 14 дни.

Предварително напълнената спринцовка, или предварително напълнената писалка трябва да бъдат защитени от светлина и да се изхвърлят, ако не се използват в рамките на 14-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

SOLYMBIC 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,4 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла от неръждаема стомана с предпазител на иглата (термопластичен еластомер). Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка е изработена от сух естествен каучук (производно на латекс) (вж. точка 4.4)

Опаковка с една предварително напълнена спринцовка.

SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,8 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла от неръждаема стомана с предпазител на иглата (термопластичен еластомер). Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка е изработена от сух естествен каучук (производно на латекс) (вж. точка 4.4).

Опаковки с една, две, четири и шест предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

0,8 ml разтвор в предварително напълнена писалка за употреба от пациента, съдържаща предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I). Писалката е преносимо механично устройство за инжектиране, за еднократна употреба. Капачката на иглата на предварително напълнената писалка е изработена от сух естествен каучук (производно на латекс) (вж. точка 4.4).

Опаковки с една, две, четири и шест предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подробни указания за употреба са дадени в листовката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SOLYMBIC 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/16/1163/001 – 1 опаковка

SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/16/1163/002 – 1 опаковка

EU/1/16/1163/003 – 2 опаковки

EU/1/16/1163/004 – 4 опаковки

EU/1/16/1163/005 – 6 опаковки

SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/16/1163/006 – 1 опаковка

EU/1/16/1163/007 – 2 опаковки

EU/1/16/1163/008 – 4 опаковки

EU/1/16/1163/009 – 6 опаковки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 март 2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
САЩ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Solymbic във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националните компетентни органи съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, начини на разпространение, както и всички други аспекти на програмата.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Solymbic е на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Solymbic, са снабдени със следния обучителен пакет:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти
- Сигнална карта на пациента

Ръководството за медицинските специалисти трябва да съдържа следните основни елементи:

- Съответна информация относно безопасността, като сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции; застойна сърдечна недостатъчност; демиелинизиращо заболяване; злокачествените заболявания да бъдат разгледани чрез допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум (например сериозност, тежест, честота, време до поява, обратимост на нежеланото събитие, както е приложимо)

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните основни съобщения:

- Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително и при спешни състояния, че пациентът използва Solymbic.
- Това лечение с Solymbic може да увеличи потенциалните рискове от сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции; застойна сърдечна недостатъчност; демиелинизиращо заболяване; злокачествени заболявания.
- Признаци или симптоми на проблем относно безопасността и кога да се търси помощ от медицинския специалист.
- Данни за контакт на предписващия

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:

- Листовка за пациента

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SOLYMBIC 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg адалимуаб в 0,4 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ледена оцетна киселина, захароза, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
За еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа латекс, преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да не се разклаща.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1163/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

SOLYMBIC 20 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

SOLYMBIC 20 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,4 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 40 mg адалимуаб в 0,8 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ледена оцетна киселина, захароза, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

2 предварително напълнени спринцовки

4 предварително напълнени спринцовки

6 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

За еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа латекс, преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да не се разклаща.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1163/002 1 опаковка
EU/1/16/1163/003 2 опаковки
EU/1/16/1163/004 4 опаковки
EU/1/16/1163/005 6 опаковки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

SOLYMBIC 40 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

SOLYMBIC 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,8 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 40 mg адалимуаб в 0,8 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ледена оцетна киселина, захароза, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка SureClick

2 предварително напълнени писалки SureClick

4 предварително напълнени писалки SureClick

6 предварително напълнени писалки SureClick

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

За еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа латекс, преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да не се разклаща.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1163/006 1 опаковка
EU/1/16/1163/007 2 опаковки
EU/1/16/1163/008 4 опаковки
EU/1/16/1163/009 6 опаковки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

SOLYMBIC 40 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

SOLYMBIC 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,8 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

SOLYMBIC 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб (adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате SOLYMBIC и по време на лечението с SOLYMBIC. Съхранявайте тази сигнална карта на пациента у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SOLYMBIC и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате SOLYMBIC
3. Как да използвате SOLYMBIC
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SOLYMBIC
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SOLYMBIC и за какво се използва

SOLYMBIC съдържа активното вещество адалимумаб - селективно имунопотискащо средство.

SOLYMBIC е предназначен за лечение на ревматоиден артрит, артрит, свързан с ентезит при деца на възраст от 6 до 17 години, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, псориазис, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, педиатрична форма на псориазис (пациенти с тегло 23 до 28 kg или 47 kg и повече), болест на Крон при възрастни и деца, улцерозен колит и неинфекциозен увеит, засягащ задната част на окото. Това е лекарство, което намалява възпалителния процес при тези заболявания. Активното вещество, адалимумаб, е човешко моноклонално антителио, произведено от клетъчни култури. Моноклоналните антители са протеини, които разпознават и се свързват с други специфични протеини.

Адалимумаб се свързва със специфичен протеин (туморен некротичен фактор или TNF α), който е наличен в повишени нива при възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, артрит, свързан с ентезит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болест на Крон, улцерозен колит и неинфекциозен увеит, засягащ задната част на окото.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

SOLYMBIC се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен SOLYMBIC за лечение на ревматоидния артрит.

SOLYMBIC се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

SOLYMBIC забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Обикновено, SOLYMBIC се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, SOLYMBIC може да се прилага и самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артрит, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите.

SOLYMBIC се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен SOLYMBIC за лечение на артрит, свързан с ентезит.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

SOLYMBIC се използва за лечение на анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписан SOLYMBIC.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

SOLYMBIC се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. SOLYMBIC забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Плакатен псориазис при възрастни и деца

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

SOLYMBIC се използва за лечение на умерен до тежък плакaten псориазис при възрастни. SOLYMBIC се използва също и за лечение на тежък плакaten псориазис при деца и юноши с тегло от 23 до 28 kg или 47 kg и повече, при които локалната терапия и фототерапии не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

SOLYMBIC се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни. SOLYMBIC може да намали броя на възлите и абсцесите, които имате, както и болката, която често е свързана с болестта.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

SOLYMBIC се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен SOLYMBIC за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата.

SOLYMBIC се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписан SOLYMBIC.

Неинфекциозен увеит, засягащ задната част на окото

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. SOLYMBIC се използва за лечение на възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото. Това възпаление води до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). SOLYMBIC действа като намалява това възпаление.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате SOLYMBIC

Не използвайте SOLYMBIC:

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”). Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате SOLYMBIC.

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече SOLYMBIC и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.
- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на SOLYMBIC. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с SOLYMBIC можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функциите на белите Ви дробове са нарушени. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции и сепсис, които може, в редки случаи, да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на SOLYMBIC.
- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с SOLYMBIC. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата сигнална карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони с ендемични гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиомикоза или бластомикоза.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). SOLYMBIC може да причини повторно активиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.
- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции, докато прилагате SOLYMBIC. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с SOLYMBIC. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате SOLYMBIC. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на SOLYMBIC.

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване като мултиплена склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате SOLYMBIC. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.
- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с SOLYMBIC. Моля, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини. Препоръчва се децата да приключат, по възможност, с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с SOLYMBIC. Ако сте приемали SOLYMBIC, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с SOLYMBIC по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.
- Ако имате лека степен на сърдечна недостатъчност и се лекувате с SOLYMBIC, статусът на заболяването трябва да се проследява внимателно от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.
- При някои пациенти, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кръвенето. Ако развиете треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.
- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагачи адалимумаб или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако прилагате SOLYMBIC, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при някои пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с SOLYMBIC. Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагачи адалимумаб. Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка е изработена от сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергични реакции.

С цел да се подобри възможността за проследяване на това лекарство, Вашият лекар или фармацевт ще запише търговското име и партидният номер на продукта, който Ви е приложен във Вашата медицинска документация. Вие може също да искате да си отбележите тези подробности в случай, че тази информация бъде поискана от Вас в бъдеще.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи SOLYMBIC.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка от 20 mg или 40 mg, ако се препоръчват дози, различни от 20 mg или 40 mg.

Други лекарства и SOLYMBIC

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

SOLYMBIC може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматоидни средства (сулфасалазин, хидроксихлороквин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

SOLYMBIC не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ефектите на SOLYMBIC при бременни жени не са известни. Ето защо не се препоръчва употребата на SOLYMBIC при бременни жени. Препоръчваме Ви да избягвате забременяване и да използвате подходящи противозачатъчни средства докато прилагате SOLYMBIC и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с SOLYMBIC. Ако забременеете, посъветвайте се с Вашия лекар.

Не е известно дали SOLYMBIC преминава в майчината кърма.

Ако сте кърмеща майка, Вие трябва да спрете кърменето по време на лечението с SOLYMBIC и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с SOLYMBIC. Ако сте приемали SOLYMBIC по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция. Важно е, да информирате лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, за употребата на SOLYMBIC по време на Вашата бременност, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация (за повече информация вижте частта за ваксинация).

Ако мислите, че можете да сте бременна, или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

SOLYMBIC повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на SOLYMBIC може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

SOLYMBIC съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,8 ml доза, т.е. на практика не съдържа натрий.

3. Как да използвате SOLYMBIC

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориаичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

SOLYMBIC се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция). Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит и при пациенти с псориаичен артрит е 40 mg, прилагана като единична доза през седмица.

При ревматоиден артрит, приложението на метотрексат продължава по време на лечението с SOLYMBIC. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то SOLYMBIC може да се прилага и самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с SOLYMBIC, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg всяка седмица.

Деца с артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза SOLYMBIC при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години зависи от ръста и теглото на детето. Лекарят на Вашето дете ще Ви каже правилната доза, която да използвате.

Възрастни с псориаизис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориаизис е първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. Вие трябва да продължите да инжектирате SOLYMBIC толкова продължително, колкото Ви е казал лекарят. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата на прилагане до 40 mg всяка седмица.

Деца или юноши с плакатен псориаизис

Препоръчителната доза SOLYMBIC за пациенти на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориаизис зависи от теглото на Вашето дете. SOLYMBIC трябва да се използва при пациенти с тегло от 23 до 28 kg или 47 kg и повече. Лекарят на Вашето дете ще Ви каже правилната доза, която да използвате.

Възрастни с гноен хидраденит

Обичайната схема на прилагане при гноен хидраденит е първоначална доза 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвана от доза 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един и същи ден). След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Възрастни с болест на Крон

Обичайната схема на прилагане при болестта на Крон е 80 mg първоначално, последвана от 40 mg всяка през седмица, две седмици по-късно. В случаите, когато се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвана от 80 mg през две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата за приложение на дозата до 40 mg всяка седмица.

Деца или юноши с болест на Крон

Деца или юноши с тегло по-малко от 40 kg:

Обичайната схема на прилагане е 40 mg първоначално, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза 80 mg (като две инжекции от 40 mg в 1 ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. В зависимост от отговора на детето Ви, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца или юноши с тегло 40 kg или повече:

Обичайната схема на прилагане е 80 mg първоначално, последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза 160 mg първоначално (като четири инжекции от 40 mg в 1 ден или две инжекции от 40 mg на ден за два последователни дни), последвана от 80 mg две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. В зависимост от отговора на детето Ви, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 40 mg всяка седмица.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза SOLYMBIC за възрастни пациенти с улцерозен колит е 160 mg първоначално (дозата може да бъде приложена като четири инжекции от 40 mg в един ден или като две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвана от 80 mg две седмици по-късно, и след това – 40 mg през седмица. В зависимост от Вашето повлияване, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица.

Възрастни с неинфекциозен увеит

Обичайната доза за възрастни с неинфекциозен увеит е първоначална доза 80 mg, следвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Трябва да продължите да инжектирате SOLYMBIC толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

При неинфекциозен увеит, приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате SOLYMBIC. SOLYMBIC може да се дава и самостоятелно.

Начин на приложение и път на въвеждане

SOLYMBIC се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Ако сте използвали повече от необходимата доза SOLYMBIC

Ако по невнимание сте инжектирали SOLYMBIC по-често, отколкото Ви е казано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да му/й кажете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на това лекарство, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате SOLYMBIC

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да я инжектирате веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на SOLYMBIC

Решението да спрете да използвате SOLYMBIC трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на SOLYMBIC.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако установите следното:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката;

Уведомете Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране;
- чувство на слабост или умора;
- кашлица;
- мравучкане;
- скованост;
- двойно виждане;
- слабост в ръцете или краката;
- оток или отворена възпалена незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на долуизредените нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- мускулно-скелетна болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и инфлуенца (грип));
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;

- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички“, скованост;
- мигрена;
- притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго/световъртеж;
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (кръвонасядане);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух“ синдром (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток;
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак;

- рак, засягащ лимфната система;
- меланома;
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор;
- невропатия;
- удар;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб);
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето;
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб;
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули;
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата;
- повторно активиране на хепатит В;
- хепатит;
- аутоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранни симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив);
- подуване на лицето, свързано с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално);
- меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви придружавани от мускулна слабост).

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- ниски стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Често (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- нарушение в стойностите на натрий в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- чернодробна недостатъчност.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SOLYMBIC

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета или картонената опаковка, след „EXP“ или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба SOLYMBIC може да се съхранява при температури максимум до 25°C за период до 14 дни. Предварително напълнената спринцовка трябва да се пази от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 14-дневния период.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа SOLYMBIC

- Активното вещество е адалимумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg адалимумаб в 0,4 ml разтвор или 40 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.
- Другите съставки са: ледена оцетна киселина, захароза, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка SOLYMBIC и какво съдържа опаковката

SOLYMBIC е бистър и безцветен до светложълт разтвор.

Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба от 20 mg (с жълто бутало).

Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба от 40 mg (със синьо бутало).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

Производител

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

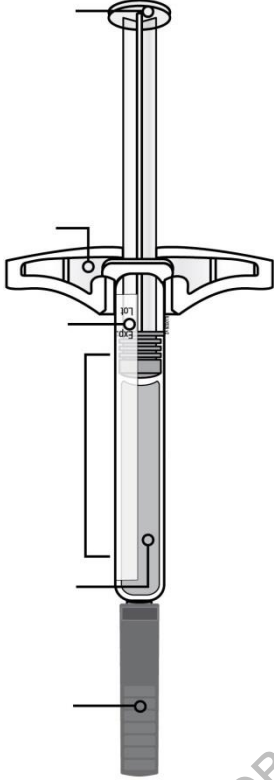
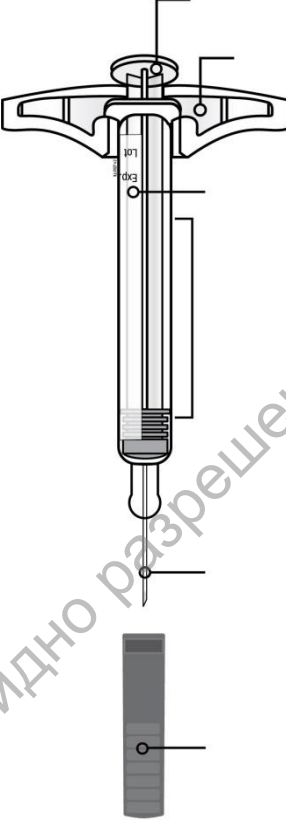
Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Инструкции за употреба:
 SOLYMBIC предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба
 За подкожно приложение

Описание на частите	
Преди употреба	След употреба
<p>Бутало</p> <p>Дръжки за захващане</p> <p>Етикет и дата на изтичане на срока на годност</p> <p>Тяло на спринцовката</p> <p>Лекарство</p> <p>Поставена капачка на иглата</p> 	<p>Използвано бутало на иглата</p> <p>Дръжки за захващане</p> <p>Етикет и дата на изтичане на срока на годност</p> <p>Използвано тяло на спринцовката</p> <p>Използвана игла</p> <p>Свалена капачка на иглата</p> 
<p>Важно: Иглата е вътре</p>	

Важно

Прочетете внимателно тази информация, преди да използвате SOLYMBIC предварително напълнена спринцовка:

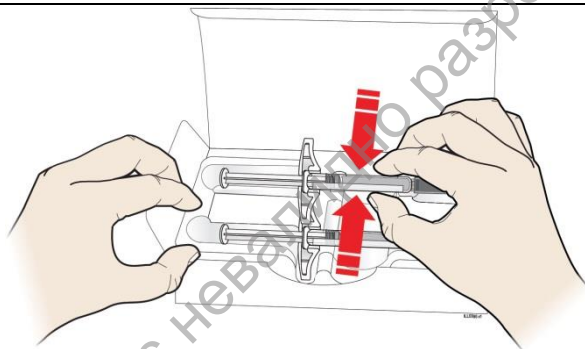
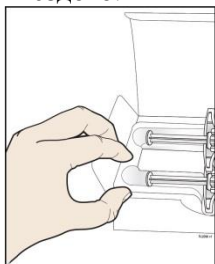
Използване на Вашата SOLYMBIC предварително напълнена спринцовка

- Важно е да не се опитвате да си поставяте сами инжекцията, ако Вие или този, който се грижи за Вас, не сте били обучени от Вашия медицински специалист.
- **Не** използвайте SOLYMBIC предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Част от предварително напълнената спринцовка SOLYMBIC може да е счупена даже и ако не можете да видите счупеното. Използвайте нова SOLYMBIC предварително напълнена спринцовка.
- Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка SOLYMBIC е изработена от сух естествен каучук, който съдържа латекс. Информирайте Вашия лекар, ако сте алергични към латекс.

Стъпка 1: Подготовка

- A.** Извадете от опаковката толкова предварително напълнени спринцовки SOLYMBIC, колкото са Ви необходими.

Хванете тялото на спринцовката, за да извадите спринцовката от гнездото.



Хванете тук

Поставете палеца или показалеца си върху ръба на гнездото, за да го задържите, докато изваждате спринцовката.

Поставете оригиналната опаковка с останалите неизползвани спринцовки обратно в хладилника.

От съображения за безопасност:

- **Не** хващайте буталото.
- **Не** хващайте капачката на иглата.
- **Не** сваляйте капачката на иглата, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** махайте дръжката за захващане. Тя е част от спринцовката.

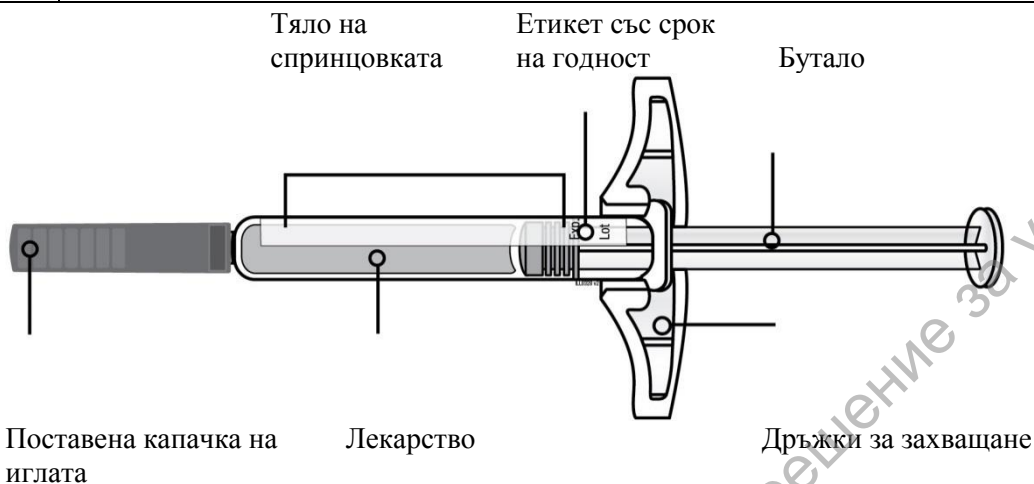
За да е по-малко болезнена инжекцията, оставете спринцовката на стайна температура за **15-30** минути преди инжектиране.

- **Не** поставяйте спринцовката обратно в хладилника, след като е достигнала стайна температура.

- **Не** се опитвайте да затопляте спринцовката с помощта на източник на топлина, като например гореща вода или микровълнова фурна.
- **Не** оставяйте спринцовката изложена на пряка слънчева светлина.
- **Не** разклащайте спринцовката.

Важно: Винаги дръжте предварително напълнената спринцовка за тялото на спринцовката.

Б. Проверете SOLYMBIC предварително напълнена спринцовка.



Винаги дръжте спринцовката за тялото.

Уверете се, че лекарството в спринцовката е бистро и безцветно до бледожълто.

- **Не** използвайте спринцовката, ако:
 - Лекарството е мътно или с променен цвят, или съдържа люспи или частици.
 - Някоя от частите изглежда счупена или повредена.
 - Капачката на иглата липсва, или не е здраво прикрепена.
 - Срокът на годност, посочен върху етикета, е изтекъл.

При всички случаи използвайте нова спринцовка.

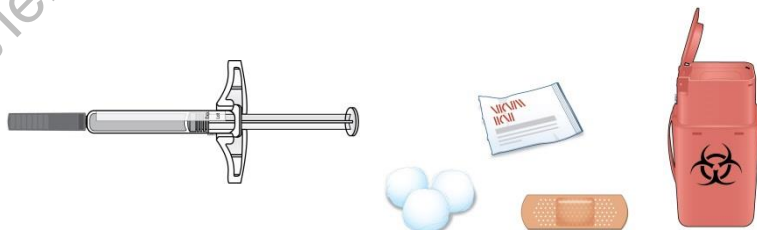
В. Съберете всички консумативи, необходими за Вашата(ите) инжекция(и).

Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.

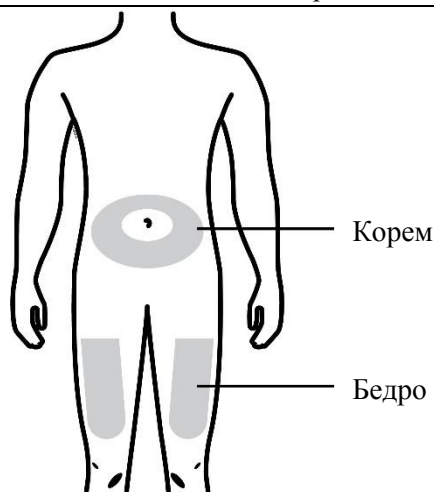
Върху чиста, добре осветена работна повърхност, поставете нова предварително напълнена спринцовка.

Ще имате нужда и от тези допълнителни консумативи, тъй като те не са включени в опаковката:

- Тампони, напоени със спирт
- Памучен тампон или марля
- Пластир
- Контейнер за остри отпадъци



Г. Подгответе и почистете Вашето място на инжектиране.



Може да използвате:

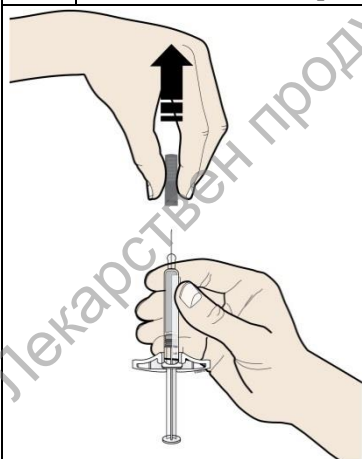
- Бедрото
- Корема, с изключение на областта в радиус 5 см (2 инча) около пъпа

Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата Ви да изсъхне.

- **НЕ** докосвайте тази област отново преди поставяне на инжекцията.
- Ако искате да използвате едно и също място на инжектиране, уверете се, че не е същото място на тази страна, която сте използвали при предишната инжекция.
 - **Не** инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с белези или стрии.
- Ако имате псориазис, трябва да избягвате инжектиране директно в надигнати, уплътнени, зачервени или лющещи се участъци от кожата или лезии.

Стъпка 2: Пригответе се

Д. Издърпайте капачката на иглата по посока на иглата и далеч от тялото си, когато сте готови да инжектирате.

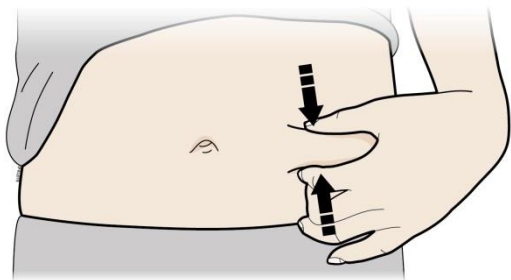


Нормално е да видите капка течност на върха на иглата.

- **Не** завъртайте или огъвайте капачката на иглата.
- **Не** поставяйте капачката на иглата обратно върху спринцовката.
- **Не** махайте капачката на иглата от спринцовката, докато не сте готови да инжектирате.

Важно: Изхвърлете капачката на иглата в предвидения контейнер за остри отпадъци.

Е. Захванете мястото на инжектиране, за да получите устойчива повърхност.

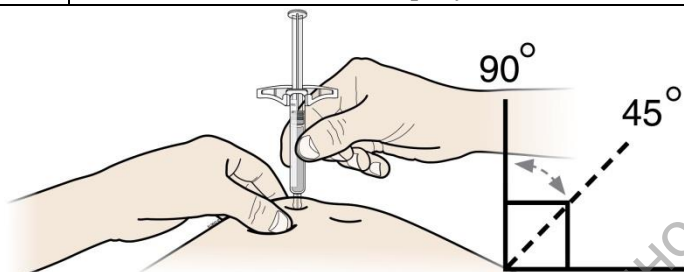


Захванете кожата здраво между палеца и пръстите си, за да получите пространство с ширина около 5 см (2 инча).

Важно: Дръжте кожата захваната при инжектирането.

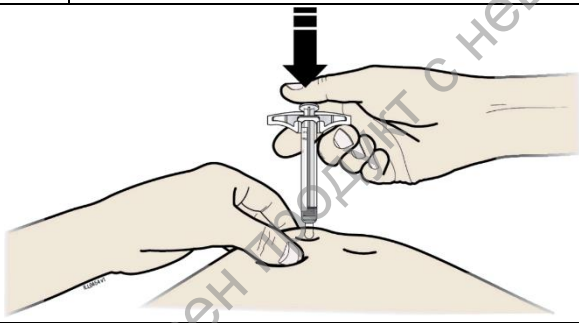
Стъпка 3: Инжектирайте

Ж. Дръжте захванатата кожна гънка. При махната капачка на иглата, въведете иглата в кожата под ъгъл 45 до 90 градуса.

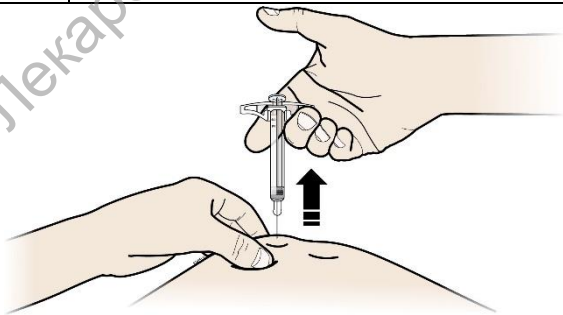


Не поставяйте пръста си върху буталото, докато въвеждате иглата.

З. Натиснете буталото с бавен и постоянен натиск, докато то спре да се движи.



И. Когато е готово, отпуснете палеца си и внимателно извадете спринцовката от кожата си.



Стъпка 4: Завършете

Й. Изхвърлете използваната спринцовка и капачката на иглата.



- **Не** използвайте повторно използваната спринцовка.
- **Не** използвайте лекарство, което е останало в използваната спринцовка.
- Поставете използваната спринцовка SOLYMBIC в контейнер за остри отпадъци веднага след употреба. **Не** изхвърляйте спринцовката в контейнера за домашни отпадъци.
- Говорете с Вашия лекар или фармацевт за правилното изхвърляне. Възможно е да има местни указания за изхвърляне.
- **Не** рециклирайте спринцовката или контейнера за остри отпадъци, и не ги изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци.

Важно: Винаги съхранявайте контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.

К. Огледайте мястото на инжектиране.

Ако има кръв, притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. **Не** разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, поставете пластир.

Листовка: информация за потребителя

SOLYMBIC 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка адалимумаб (adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате SOLYMBIC и по време на лечението с SOLYMBIC. Съхранявайте тази сигнална карта на пациента у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SOLYMBIC и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате SOLYMBIC
3. Как да използвате SOLYMBIC
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SOLYMBIC
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SOLYMBIC и за какво се използва

SOLYMBIC съдържа активното вещество адалимумаб - селективно имунопотискащо средство.

SOLYMBIC е предназначен за лечение на ревматоиден артрит, артрит, свързан с ентезит при деца на възраст от 6 до 17 години, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, псориаатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, педиатрична форма на псориазис (пациенти с тегло 23 до 28 kg или 47 kg и повече), болест на Крон при възрастни и деца, улцерозен колит и неинфекциозен увеит, засягащ задната част на окото. Това е лекарство, което намалява възпалителния процес при тези заболявания. Активното вещество, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло, произведено от клетъчни култури. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и се свързват с други специфични протеини.

Адалимумаб се свързва със специфичен протеин (туморен некротичен фактор или TNF α), който е наличен в повишени нива при възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, артрит, свързан с ентезит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, псориаатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болест на Крон, улцерозен колит и неинфекциозен увеит, засягащ задната част на окото.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

SOLYMBIC се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен SOLYMBIC за лечение на ревматоидния артрит.

SOLYMBIC се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

SOLYMBIC забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Обикновено, SOLYMBIC се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, SOLYMBIC може да се прилага и самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артрит, свързан с ентезит е възпалително заболяване на ставите.

SOLYMBIC се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен SOLYMBIC за лечение на артрит, свързан с ентезит.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

SOLYMBIC се използва за лечение на анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписан SOLYMBIC.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

SOLYMBIC се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. SOLYMBIC забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Плакатен псориазис при възрастни и деца

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушени, задебеляване и отделяне на нокъта от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

SOLYMBIC се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни. SOLYMBIC се използва за лечение на тежък плакатен псориазис при деца и юноши с тегло от 23 до 28 kg или 47 kg и повече, при които локалната терапия и фототерапии не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително кожно заболяване. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изгича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

SOLYMBIC се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни. SOLYMBIC може да намали броя на възлите и абсцесите, които имате, както и болката, която често е свързана с болестта.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

SOLYMBIC се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен SOLYMBIC за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата.

SOLYMBIC се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписан SOLYMBIC.

Неинфекциозен увеит, засягащ задната част на окото

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. SOLYMBIC се използва за лечение на възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото. Това възпаление води до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). SOLYMBIC действа като намалява това възпаление.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате SOLYMBIC

Не използвайте SOLYMBIC:

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”). Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате SOLYMBIC.

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече SOLYMBIC и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.
- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на SOLYMBIC. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с SOLYMBIC можете да се разбоleetе по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функциите на белите Ви дробове са нарушени. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции и сепсис, които може, в редки случаи, да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на SOLYMBIC.
- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с SOLYMBIC. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата сигнална карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони с ендемични гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). SOLYMBIC може да причини повторно активиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.
- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате SOLYMBIC. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с SOLYMBIC. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате SOLYMBIC. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на SOLYMBIC.
- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване като мултипла склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате SOLYMBIC. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с SOLYMBIC. Моля, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини. Препоръчва се децата да приключат, по възможност, с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с SOLYMBIC. Ако сте приемали SOLYMBIC, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с SOLYMBIC по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.
- Ако имате лека степен на сърдечна недостатъчност и се лекувате с SOLYMBIC, статусът на заболяването трябва да се проследява внимателно от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.
- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кръвенето. Ако развиете треска, която не изчезва, синини или много лесно кръвене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.
- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагачи адалимумаб или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако прилагате SOLYMBIC, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при някои пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с SOLYMBIC. Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагачи адалимумаб. Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка е изработена от сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергични реакции.

С цел да се подобри възможността за проследяване на това лекарство, Вашият лекар или фармацевт ще запише търговското име и партидният номер на продукта, който Ви е приложен във Вашата медицинска документация. Вие може също да искате да си отбележите тези подробности в случай, че тази информация бъде поискана от Вас в бъдеще.

Децата и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи SOLYMBIC.

- Не използвайте предварително напълнената писалка от 40 mg, ако се препоръчват дози, различни от 40 mg.

Други лекарства и SOLYMBIC

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

SOLYMBIC може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматоидни средства (сулфасалазин, хидроксихлороквин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

SOLYMBIC не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ефектите на SOLYMBIC при бременни жени не са известни. Ето защо не се препоръчва употребата на SOLYMBIC при бременни жени. Препоръчваме Ви да избягвате забременяване и да използвате подходящи противозачатъчни средства докато прилагате SOLYMBIC и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с SOLYMBIC. Ако забременеете, посъветвайте се с Вашия лекар.

Не е известно дали SOLYMBIC преминава в майчината кърма.

Ако сте кърмеща майка, Вие трябва да спрете кърменето по време на лечението с SOLYMBIC и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с SOLYMBIC. Ако сте приемали SOLYMBIC по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция. Важно е, да информирате лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, за употребата на SOLYMBIC по време на Вашата бременност, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация (за повече информация вижте частта за ваксинация).

Ако мислите, че можете да сте бременна, или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

SOLYMBIC повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на SOLYMBIC може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

SOLYMBIC съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,8 ml доза, т.е. на практика не съдържа натрий.

3. Как да използвате SOLYMBIC

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориаичен артрит, анкилозираш спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозираш спондилит

SOLYMBIC се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция). Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, анкилозираш спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозираш спондилит и при пациенти с псориаичен артрит е 40 mg, прилагана като единична доза през седмица.

При ревматоиден артрит, приложението на метотрексат продължава по време на лечението с SOLYMBIC. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то SOLYMBIC може да се прилага и самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с SOLYMBIC, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg адалимумаб всяка седмица.

Деца с артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза SOLYMBIC при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години зависи от ръста и теглото на детето. Лекарят на Вашето дете ще Ви каже правилната доза, която да използвате.

Възрастни с псориаизис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориаизис е първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. Вие трябва да продължите да инжектирате SOLYMBIC толкова продължително, колкото Ви е казал лекарят. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата на прилагане до 40 mg всяка седмица.

Деца или юноши с плакатен псориаизис

Препоръчителната доза SOLYMBIC за пациенти на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориаизис зависи от теглото на Вашето дете. SOLYMBIC трябва да се използва при пациенти с тегло от 23 до 28 kg или 47 kg и повече. Лекарят на Вашето дете ще Ви каже правилната доза, която да използвате.

Възрастни с гноен хидраденит

Обичайната схема на прилагане при гноен хидраденит е първоначална доза 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвана от доза 80 mg (като две инжекции от 40 mg в един и същи ден). След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Възрастни с болест на Крон

Обичайната схема на прилагане при болестта на Крон е 80 mg първоначално, последвана от 40 mg всяка през седмица, две седмици по-късно. В случаите, когато се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (като четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвана от 80 mg през две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата за приложение на дозата до 40 mg всяка седмица.

Деца или юноши с болест на Крон

Деца или юноши с тегло под 40 kg:

Обичайната схема на прилагане е 40 mg първоначално, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза 80 mg (като две инжекции от 40 mg в 1 ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. В зависимост от отговора на детето Ви, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Не използвайте предварително напълнената писалка от 40 mg за дозата от 20 mg при деца или юноши с болест на Крон и тегло под 40 kg. За дозата от 20 mg може да се използва 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Деца или юноши с тегло 40 kg или повече:

Обичайната схема на прилагане е 80 mg първоначално, последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза 160 mg първоначално (като четири инжекции от 40 mg в 1 ден или две инжекции от 40 mg на ден за два последователни дни), последвана от 80 mg две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. В зависимост от отговора на детето Ви, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 40 mg всяка седмица.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза SOLYMBIC за възрастни пациенти с улцерозен колит е 160 mg първоначално (дозата може да бъде приложена като четири инжекции от 40 mg в един ден или като две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвана от 80 mg две седмици по-късно, и след това – 40 mg през седмица. В зависимост от Вашето повлияване, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица.

Възрастни с неинфекциозен увеит

Обичайната доза за възрастни с неинфекциозен увеит е първоначална доза 80 mg, следвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Трябва да продължите да инжектирате SOLYMBIC толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

При неинфекциозен увеит, приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате SOLYMBIC. SOLYMBIC може да се дава и самостоятелно.

Начин на приложение и път на въвеждане

SOLYMBIC се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Ако сте използвали повече от необходимата доза SOLYMBIC

Ако по невнимание сте инжектирали SOLYMBIC по-често, отколкото Ви е казано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да му/й кажете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на това лекарство, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате SOLYMBIC

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на SOLYMBIC

Решението да спрете да използвате SOLYMBIC трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на SOLYMBIC.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако установите следното:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката.

Уведомете Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране;
- чувство на слабост или умора;
- кашлица;
- мравучкане;
- скованост;
- двойно виждане;
- слабост в ръцете или краката;
- оток или отворена възпалена незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на долуизредените нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- мускулно-скелетна болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и инфлуенца (грип));
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички“, скованост;
- мигрена;
- притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго/световъртеж;
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (кръвонасядане);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух“ синдром (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток;
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак;
- рак, засягащ лимфната система;
- меланома;
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор;
- невропатия;
- удар;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб);
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето;
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб;
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули;
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата;
- повторно активиране на хепатит В;
- хепатит;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);

- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранни симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив);
- подуване на лицето, свързано с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално);
- меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви придружавани от мускулна слабост).

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- ниски стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- нарушение в стойностите на натрий в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- чернодробна недостатъчност.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SOLYMBIC

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета или картонената опаковка, след „EXP“ или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената писалка SOLYMBIC може да се съхранява при температури максимум до 25°C за период до 14 дни. Предварително напълнената писалка трябва да се пази от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 14-дневния период.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа SOLYMBIC

- Активното вещество е адалимумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 40 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.
- Другите съставки са: ледена оцетна киселина, захароза, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда SOLYMBIC и какво съдържа опаковката

SOLYMBIC е бистър и безцветен до светложълт разтвор.

Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени писалки SureClick за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

Производител

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Дата на последно преразглеждане на листовката



Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Инструкции за употреба:
 SOLYMBIC предварително напълнена писалка SureClick за еднократна употреба
 За подкожно приложение

Описание на частите

Преди употреба	След употреба
<p>Син бутон за стартиране</p> <p>Дата на изтичане на срока на годност</p>  <p>Прозорец</p> <p>Лекарство</p> <p>Поставена жълта капачка</p>	<p>Дата на изтичане на срока на годност</p>  <p>Жълт прозорец (завършено инжектиране)</p> <p>Жълт предпазител</p> <p>Свалена жълта капачка</p>
<p>Важно: Иглата е вътре</p>	

Важно

Прочетете тази важна информация, преди да използвате SOLYMBIC предварително напълнена писалка:

Използване на Вашата SOLYMBIC предварително напълнена писалка

- Важно е да не се опитвате да си поставяте сами инжекцията, ако Вие или този, който се грижи за Вас, не сте били обучени.
- **Не** използвайте SOLYMBIC предварително напълнена писалка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Част от предварително напълнената писалка SOLYMBIC може да е счупена даже и ако не можете да видите счупеното. Използвайте нова SOLYMBIC предварително напълнена писалка.
- Капачката на иглата на предварително напълнената писалка SOLYMBIC е изработена от сух естествен каучук, който съдържа латекс. Информирайте Вашия лекар, ако сте алергични към латекс.

Стъпка 1: Подготовка

А. Извадете една SOLYMBIC предварително напълнена писалка от опаковката.

Внимателно вдигнете предварително напълнената писалка в права посока от кутията.

Поставете оригиналната опаковка с неизползваните предварително напълнени писалки обратно в хладилника.

За да е по-малко болезнена инжекцията, оставете предварително напълнената писалка на стайна температура за **15-30** минути преди инжектиране.

- **Не** поставяйте предварително напълнената писалка обратно в хладилника, след като е достигнала стайна температура.
- **Не** се опитвайте да затопляте предварително напълнената писалка с помощта на източник на топлина, като например гореща вода или микровълнова фурна.
- **Не** разклащайте предварително напълнената писалка.
- **Не** махайте жълтата капачка от предварително напълнената писалка все още.

Б. Проверете SOLYMBIC предварително напълнена писалка.



Поставена жълта
капачка

Прозорец

Лекарство

Уверете се, че лекарството в прозореца е бистро и безцветно до бледожълто.

- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако:
 - Лекарството е мътно или с променен цвят, или съдържа люспи или частици.
 - Някоя от частите изглежда счупена или повредена.
 - Предварително напълнената писалка е била изпусната върху твърда повърхност.
 - Жълтата капачка липсва, или не е здраво прикрепена.
 - Срокът на годност, посочен върху етикета, е изтекъл.

При всички случаи използвайте нова предварително напълнена писалка.

В. Съберете всички консумативи, необходими за Вашата инжекция.

Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.

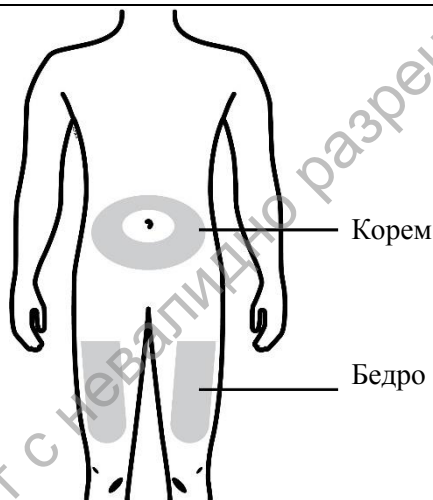
Върху чиста, добре осветена работна повърхност, поставете нова предварително напълнена писалка.

Ще имате нужда и от тези допълнителни консумативи, тъй като те не са включени в опаковката:

- Тампони, напоени със спирт
- Памучен тампон или марля
- Пластир
- Контейнер за остри отпадъци



Г. Подгответе и почистете Вашето място за инжектиране.



Може да използвате:

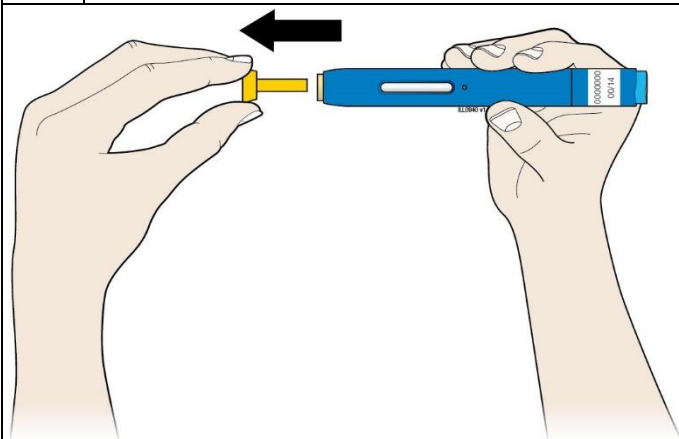
- Бедрото
- Корема, с изключение на областта в радиус 5 см (2 инча) около пъпа

Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата Ви да изсъхне.

- **Не** докосвайте тази област отново преди поставяне на инжекцията.
- Ако искате да използвате едно и също място на инжектиране, уверете се, че не е същото място на тази страна, която сте използвали при предишната инжекция.
 - **Не** инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с белези или стрии.
- Ако имате псориазис, трябва да избягвате инжектиране директно в надигнати, уплътнени, зачервени или лющещи се участъци от кожата или лезии.

Стъпка 2: Пригответе се

- Д. Издърпайте жълтата капачка на иглата по посока на иглата, когато сте готови да инжектирате.

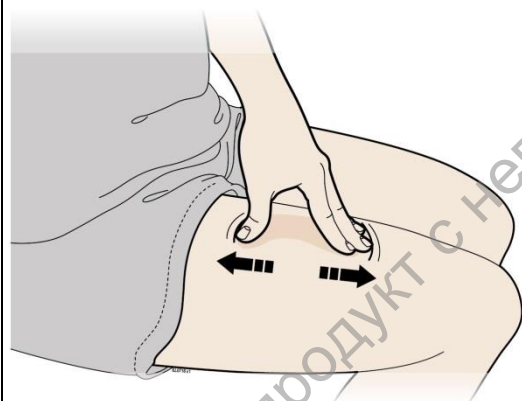


Нормално е да видите капка течност на върха на иглата или на жълтия предпазител.

- **Не** завъртайте или огъвайте жълтата капачка.
- **Не** поставяйте жълтата капачка обратно върху предварително напълнената писалка.
- **Не** махайте жълтата капачка от предварително напълнената писалка, докато не сте готови да инжектирате.

- Е. Опънете или захванете мястото на инжектиране, за да получите устойчива повърхност.

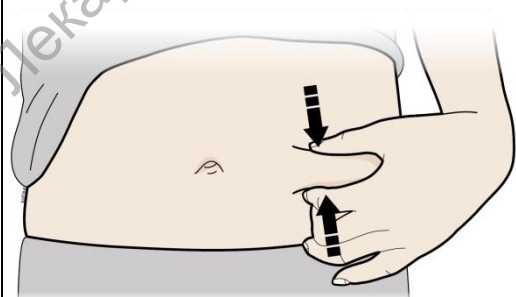
Метод на опъване



Опънете кожата здраво като движите палеца и пръстите си в противоположна посока, за да получите пространство с ширина около 5 см (2 инча).

ИЛИ

Метод на захващане

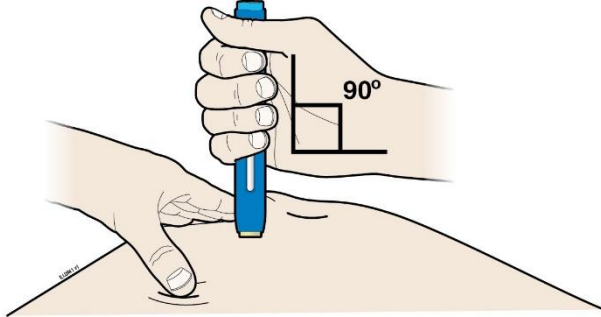


Захванете кожата здраво между палеца и пръстите си, за да получите пространство с ширина около 5 см (2 инча).

Важно: Дръжте кожата опъната или захваната при инжектирането.

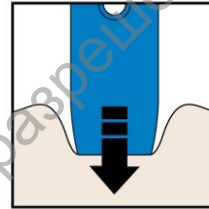
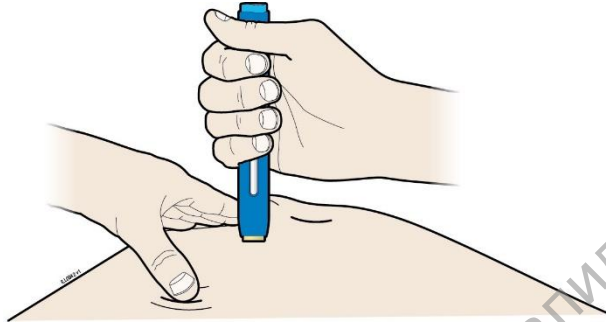
Стъпка 3: Инжектирайте

Ж. Дръжте опънатата или захваната кожна гънка. При положение, че жълтата капачка е махната, **поставете** предварително напълнената писалка върху кожата под ъгъл 90 градуса.



Важно: Не пипайте още синия бутон за стартиране.

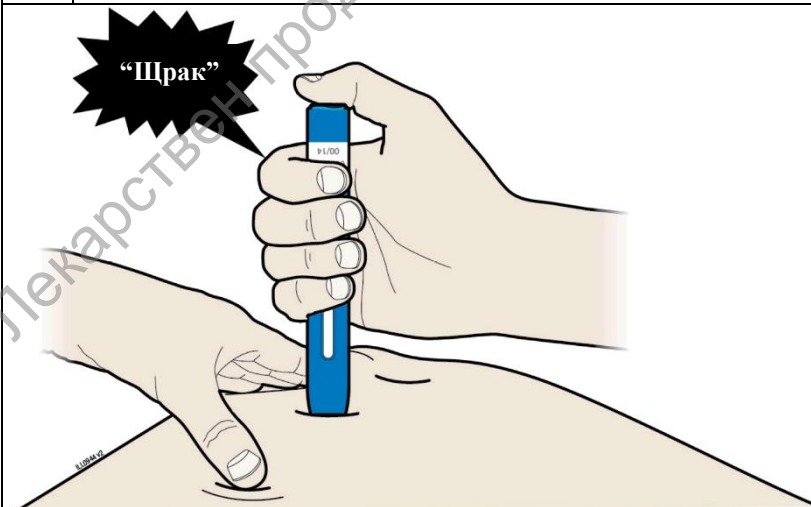
З. **Натиснете** силно надолу предварително напълнената писалка върху кожата, докато тя спре да се движи.



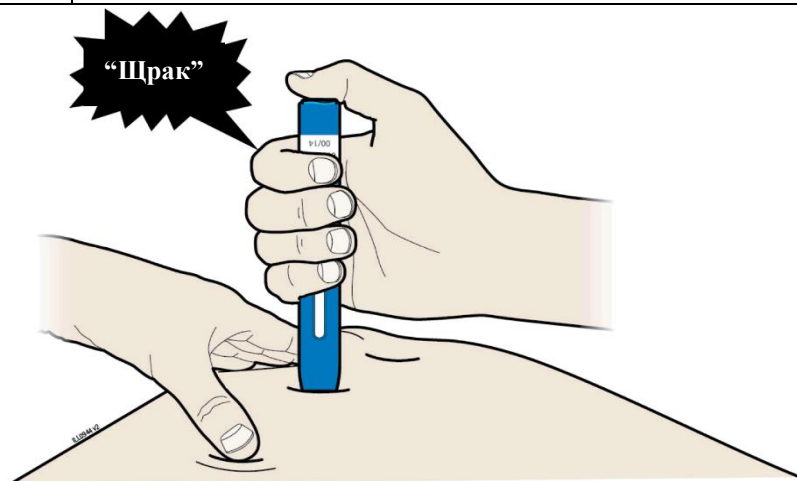
Натиснете надолу

Важно: Трябва да натиснете надолу докрай, но да не пипате синия бутон за стартиране, докато не сте готови да инжектирате.

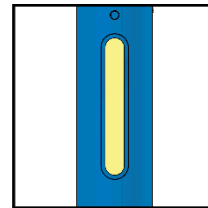
И. Когато сте готови да инжектирате, **натиснете** синия бутон за стартиране.



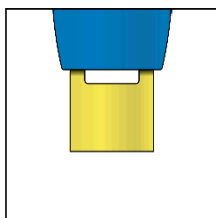
Й. Продължавайте да **натискате** върху кожата. Вашата инжекция може да отнеме около 10 секунди.



~10 сек.



Когато инжекцията е направена, прозорецът става жълт



Забележка: След като извадите предварително напълнената писалка от кожата, иглата ще бъде покрита автоматично.

Важно: След като извадите предварително напълнената писалка, ако прозорецът не е станал жълт, или ако изглежда все едно, че лекарството още се инжектира, това означава, че Вие не сте получили пълна доза. Обадете се на Вашия лекар незабавно.

Стъпка 4: Завършете

К. Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка и жълтата капачка.



- Поставете използваната предварително напълнена писалка в контейнер за остри отпадъци веднага след употреба. **Не** изхвърляйте предварително напълнената писалка в контейнера за домашни отпадъци.
- Говорете с Вашия лекар или фармацевт за правилното изхвърляне. Възможно е да има местни указания за изхвърляне.
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка.
- **Не** рециклирайте предварително напълнената писалка или контейнера за остри отпадъци, и не ги изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци.

Важно: Винаги съхранявайте контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.

Л.	Огледайте мястото на инжектиране.
Ако има кръв, притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, поставете пластир.	

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба