

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

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

1. NAZIV LIJEKA

SOLYMBIC 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SOLYMBIC 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine (50 mg/ml).

SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine (50 mg/ml).

SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna jednodozna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine (50 mg/ml).

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

SOLYMBIC 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Otopina za injekciju.

SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (SureClick)
Otopina za injekciju.

Bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, SOLYMBIC je indiciran za:

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

SOLYMBIC se može davati i kao monoterapija ako bolesnik ne podnosi metotreksat ili kada kontinuirana primjena metotreksata nije prikladna.

SOLYMBIC smanjuje brzinu progresije oštećenja zglobova mjerene radiološki i poboljšava fizičku funkciju kada se uzima u kombinaciji s metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Artritis povezan s entezitisom

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

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

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

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

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

Psorijatični artritis

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

Psorijaza

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

Plak psorijaza u djece

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

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

SOLYMBIC je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemsko liječenje gnojnog hidradenitisa.

Crohnova bolest

SOLYMBIC je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika u kojih unatoč prethodnom potpunom i odgovarajućem tijeku liječenja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima nije postignut odgovor ili kod bolesnika koji ih ne podnose ili im je takva terapija kontraindicirana.

Crohnova bolest u djece

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

Ulcerozni kolitis

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

Uveitis

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom SOLYMBIC moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je SOLYMBIC indiciran. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom SOLYMBIC (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji se liječe lijekom SOLYMBIC treba dati posebnu Karticu s upozorenjima za bolesnika.

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici ubrizgavanja injekcija, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka SOLYMBIC ako njihov liječnik procijeni da je to moguće provesti, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tijekom liječenja lijekom SOLYMBIC potrebno je prilagoditi ostalu istodobno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulirajuće lijekove).

Doziranje

Reumatoidni artritis

U odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom preporučena doza adalimumaba iznosi 40 mg, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom. Za vrijeme liječenja lijekom SOLYMBIC treba nastaviti primjenu metotreksata.

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

U slučaju monoterapije, u nekih bolesnika u kojih je došlo do slabljenja odgovora na liječenje možda će biti korisno povećati dozu adalimumaba na 40 mg svaki tjedan.

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

Prekid terapije

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

Ponovno uvođenje lijeka SOLYMBIC nakon prekida od 70 dana ili duže trebalo bi rezultirati jednako jakim kliničkim odgovorom i sličnim sigurnosnim profilom kao i primjena prije prekida terapije.

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

U bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS- a te u bolesnika sa psorijatičnim artritismom preporučena doza adalimumaba iznosi 40 mg, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, valja pažljivo razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Psorijaza

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

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

U bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon 16 tjedana, možda će biti korisno povećati učestalost doziranja na 40 mg lijeka svaki tjedan. Potrebno je vrlo pažljivo procijeniti koristi i rizike kontinuiranog liječenja jednom tjedno u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja učestalosti doziranja (vidjeti dio 5.1). Ako se s povećanjem učestalosti doziranja postigne zadovoljavajući odgovor, doza se potom može smanjiti na 40 mg svaka dva tjedna.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Preporučeni režim doziranja lijeka SOLYMBIC za odrasle bolesnike s gnojnim hidradenitisom je početna doza od 160 mg prvoga dana (primijenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje slijedi doza od 80 mg dva tjedna kasnije, 15. dana (primijenjena u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Dva tjedna kasnije (29. dan) liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan. Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tijekom liječenja lijekom SOLYMBIC. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom SOLYMBIC svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

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

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

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

Crohnova bolest

Preporučena induksijska doza lijeka SOLYMBIC u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću je 80 mg u nultom tjednu, praćena dozom od 40 mg u drugom tjednu. U slučaju da postoji potreba za bržim odgovorom na terapiju, terapija se može započeti dozom od 160 mg u nultom tjednu (lijevak se može dati kao četiri injekcije u jednom danu ili kao dvije injekcije na dan kroz

dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu, uz napomenu da je rizik od razvoja nuspojava veći prilikom indukcije.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Alternativno, ako je bolesnik prestao uzimati lijek SOLYMBIC, a znakovi i simptomi bolesti su se opet pojavili, SOLYMBIC se može ponovno primijeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primjeni lijeka SOLYMBIC kad je prekid terapije trajao duže od 8 tjedana.

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

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju možda će biti korisno povećati učestalost doziranja na 40 mg lijeka SOLYMBIC svaki tjedan.

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

Ulcerozni kolitis

Preporučena indukcijska doza lijeka SOLYMBIC u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u nultom tjednu (lijek se može dati kao četiri injekcije u jednom danu ili kao dvije injekcije na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu. Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

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

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju možda će biti korisno povećati učestalost doziranja na 40 mg lijeka SOLYMBIC svaki tjedan.

Klinički odgovor obično se postiže unutar 2-8 tjedana liječenja. U bolesnika u kojih u ovom razdoblju ne bude odgovora, liječenje lijekom SOLYMBIC ne treba nastaviti.

Uveitis

Preporučena doza lijeka SOLYMBIC u odraslih bolesnika s uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon koje slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Iskustvo sa započinjanjem liječenja samo adalimumabom je ograničeno. Liječenje lijekom SOLYMBIC može se započeti u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulacijskim lijekovima. Doza istodobno primijenjenih kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkom praksom, počevši dva tjedna nakon započinjanja liječenja lijekom SOLYMBIC.

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

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u toj populaciji bolesnika te se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

SOLYMBIC je dostupan samo kao napunjena štrcaljka od 20 mg i 40 mg i kao napunjena brizgalica od 40 mg. Lijek SOLYMBIC se ne može primijeniti pedijatrijskim bolesnicima koji trebaju primiti manje od pune doze od 20 mg ili 40 mg. Ako je potrebna druga doza lijeka, potrebno je primijeniti druge lijekove koji sadrže adalimumab, koji imaju takvu mogućnost doziranja.

Artritis povezan s entezitisom

Preporučena doza lijeka SOLYMBIC za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 godina i starije je 24 mg/m² tjelesne površine do maksimalne pojedinačne doze od 40 mg adalimumaba primijenjene svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Volumen za injekciju se određuje na temelju visine i težine bolesnika (Tablica 1).

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

Tablica 1 Doza lijeka SOLYMBIC u miligramima (mg) prema visini i težini bolesnika za artritis povezan s entezitisom

Visina (cm)	Ukupina težina tijela (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*	40*
170	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*
180	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*	40*

* Maksimalna pojedinačna doza je 40 mg (0,8 ml)

- Nije primjenjivo, SOLYMBIC je jedino dostupna kao napunjena štrcaljka od 20 mg i 40 mg i kao napunjena brizgalica od 40 mg

Plak psorijaza u djece

Preporučena doza lijeka SOLYMBIC je 0,8 mg po kg tjelesne težine (do maksimalno 40 mg po dozi), a primjenjuje se supkutano, jednom tjedno za prve dvije doze, a zatim svaki drugi tjedan. Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 16 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

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

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

Bolesnike starije od 4 godine, ali težine manje od 23 kg ili između 29 i 46 kg nije moguće liječiti ovim lijekom. Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Doza koju je potrebno primijeniti određuje se na temelju bolesnikove tjelesne težine (Tablica 2).

Tablica 2 Doza lijeka SOLYMBIC u miligramima (mg) po težini za bolesnike s pedijatrijskom psorijazom

Tjelesna težina (kg)	Pedijatrijska doza za psorijazu
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Nije primjenjivo, SOLYMBIC je jedino dostupan kao napunjena štrcaljka od 20 mg i 40 mg i kao napunjena brizgalica od 40 mg

Crohnova bolest u djece

Crohnova bolest u djece tjelesne težine < 40 kg:

Preporučena indukcijska doza lijeka SOLYMBIC u pedijatrijskih bolesnika s teškom Crohnovom bolesti je 40 mg u nultom tjednu i 20 mg u drugom tjednu. U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, može se primijeniti 80 mg u nultom tjednu (lijek se može dati kao dvije injekcije u jednom danu) i 40 mg u drugom tjednu, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze.

Nakon indukcije, preporučena doza je 20 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Pojedini bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja učestalosti doziranja na 20 mg lijeka SOLYMBIC svaki tjedan.

Crohnova bolest u djece tjelesne težine ≥ 40 kg:

Preporučena indukcijska doza lijeka SOLYMBIC u pedijatrijskih bolesnika s teškom Crohnovom bolesti je 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu. U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, može se primijeniti 160 mg u nultom tjednu (lijek se može dati kao četiri injekcije u jednom danu ili kao dvije injekcije na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Pojedini bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja učestalosti doziranja na 40 mg lijeka SOLYMBIC svaki tjedan.

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

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa) u djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba u liječenju gnojnog hidradenitisa u djece u dobi od 12 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 12 godina u ovoj indikaciji.

Ulcerozni kolitis u djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba u djece u dobi od 4 do 17 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece u indikacijama ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa.

Uveitis u djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba u djece u dobi od 2 do 17 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

SOLYMBIC se primjenjuje supkutanom injekcijom. Cjelovite upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku.

Za bolesnike kojima se primijenjuju pune doze od 20 mg ili 40 mg dostupna je brizgalica od 40 mg, i napunjene štrcaljke od 20 mg i 40 mg.

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se unaprijedila sljedivost bioloških lijekova, zaštićeno ime i broj serije primijenjenog lijeka treba jasno navesti u bolesničkom kartonu.

Infekcije

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

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

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

Ozbiljne infekcije

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

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

Tuberkuloza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Druge oportunističke infekcije

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

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi kao što su vrućica, malaksalost, gubitak težine, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka

SOLYMBIC. U ovih bolesnika dijagnozu i primjenu empirijske antifungalne terapije potrebno je provesti uz savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva u liječenju bolesnika s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Reaktivacija hepatitisa B

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

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

Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom SOLYMBIC u bolesnika s otprije postojećim ili nedavno nastalim demijelinizirajućim poremećajima središnjeg ili perifernog živčanog sustava; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom SOLYMBIC. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava. U bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provesti neurološku procjenu prije početka liječenja lijekom SOLYMBIC i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Alergijske reakcije

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

Suha prirodna guma

Pokrov igle napunjene štrcaljke ili brizgalice napravljen je od suhe prirodne gume (derivat lateksa) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Imunosupresija

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

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontroliranim dijelovima adalimumab kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući i limfome, u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a nego u

kontrolnoj skupini. Međutim, učestalost je bila rijetka. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Procjenu rizika otežava i inače povećani rizik od razvoja limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, izrazito aktivnom upalnom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

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

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

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

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

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

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

Hematološke reakcije

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

Cijepljenje

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

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

Bolesnici koji primaju lijek SOLYMBIC mogu istodobno primiti cjepiva, ali ne živa cjepiva. Djeci koja su u maternici bila izložena lijeku SOLYMBIC ne preporučuje se davati živa cjepiva najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju lijeka SOLYMBIC.

Kongestivno zatajenje srca

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

Autoimuni procesi

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

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

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

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

Kirurški zahvati

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

Opstrukcija tankog crijeva

Neuspješan odgovor na terapiju za Crohnovu bolest može biti znak fiksne fibrozne strikture koju je možda potrebno kirurški liječiti. Dostupni podaci pokazuju da adalimumab ne uzrokuje i ne pogoršava strikture.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad dio 'Cijepljenje'.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u bolesnika s reumatoidnim artritismom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijatičnim artritismom koji su dobivali adalimumab kao monoterapiju i u onih koji su istodobno uzimali i metotreksat. Stvaranje protutijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno s metotreksatom nego kada se primjenjivao kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem protutijela, povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

Kombinirana terapija lijekom SOLYMBIC i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 "Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a").

Kombinirana terapija lijekom SOLYMBIC i abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 "Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a").

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi izričito se preporučuje da koriste odgovarajuću kontracepciju kako bi spriječile trudnoću te da je nastave koristiti još najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka SOLYMBIC.

Trudnoća

Dostupni su ograničeni klinički podaci o izloženosti adalimumabu za vrijeme trudnoće.

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

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze α (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imune odgovore novorođenčeta. Zbog toga se primjena lijeka SOLYMBIC u trudnica ne preporučuje.

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se adalimumab u majčino mlijeko niti apsorbira li se sistemski nakon gutanja.

Budući da se ljudski imunoglobulini izlučuju u majčino mlijeko, ne smije se dojiti najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka SOLYMBIC.

Plodnost

Nisu dostupni preklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskoj populaciji

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

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazane su dolje u Tablici 3 prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uključene su one najučestalije primijećene kod različitih indikacija. Zvezdica (*) u stupcu 'Organski sustav' znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 3 Nuspojave

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

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalijemija, povišene razine mokraćne kiseline, abnormalna razina natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava*	vrlo često	glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis pleuralna efuzija ¹⁾
	rijetko	plućna fibroza ¹⁾

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, sicca sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	Hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , autoimuni hepatitis ¹⁾ ,
	nepoznato	zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući eksfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)
	često	bol u prsištu, edem, pireksija ¹⁾
	manje često	upala

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNK), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	otežano cijeljenje

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

** uključujući otvorene produžetke ispitivanja

¹⁾ uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

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

Uveitis

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

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene

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

Infekcije

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

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

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

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U 249 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 655,6 bolesnik-godina tijekom ispitivanja adalimumaba u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i artritismom povezanim s entezitismom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene

zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženosti od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženosti od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom.

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

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

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

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

Autoprotutijela

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

Hepatobilijarni događaji

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

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s

artritisom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježeno je u 6,1% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3% bolesnika iz kontrolne skupine. Većinom je povišenje ALT-a zabilježeno pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nije zabilježeno povišenje ALT-a ≥ 3 x GGN u ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do < 4 godine.

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

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenje ALT-a ≥ 3 x GGN javilo se u 2,6% (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istodobnoj terapiji imunosupresivima.

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

U ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom, nisu primijećena povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN.

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

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

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

Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

U ispitivanjima kod Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije nuspojave povezanih sa zloćudnim bolestima i ozbiljnim infekcijama nego kod primjene samo adalimumaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

SOLYMBIC je biosličan lijek. Detaljne informacije su dostupne na internetskoj stranici Europske medicinske agencije <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

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

Adalimumab također modulira biološke odgovore koje inducira ili regulira TNF, uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 s IC_{50} od 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamički učinci

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

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

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

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

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

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

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

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

ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4 ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebom (postotak bolesnika)

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

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

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

^c MTX = metotreksat

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

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

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

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

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

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovor održan je tijekom 104 tjedna liječenja (Tablica 5).

Tablica 5 ACR odgovori u ispitivanju RA V (postotak bolesnika)

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

Odgovor	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/ MTX n = 268	p-vrijednost ^a	p-vrijednost ^b	p-vrijednost ^c
ACR 70						
52 tjedna	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 tjedna	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

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

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9% bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata (DAS28 < 2,6) u usporedbi s 20,6% bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4% bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana primjena adalimumaba i metotreksata pokazala se klinički i statistički superiornom monoterapiji metotreksatom ($p < 0,001$) i adalimumabom ($p < 0,001$) u postizanju niske aktivnosti bolesti u bolesnika s nedavno dijagnosticiranim umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom. Odgovor bolesnika u dvjema skupinama liječenima monoterapijom bio je sličan ($p = 0,447$).

Radiološki odgovor

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

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

Tablica 6 Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RA III

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

^a metotreksat

^b 95%-tni interval pouzdanosti za razliku u promjeni rezultata između metotreksata i adalimumaba

^c na osnovi analize ranga

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

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema Sharpu (Tablica 7).

Tablica 7 Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 tjedna u ispitivanju RA V

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

^a p-vrijednost dobivena sporenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^b p-vrijednost dobivena sporenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

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

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena ukupnog zbroja bodova prema Sharpu $\leq 0,5$) bio je značajno veći u skupini liječenoj kombinacijom adalimumaba i metotreksata (63,8% odnosno 61,2%) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala monoterapiju metotreksatom (37,4% odnosno 33,5%, $p < 0,001$) i monoterapiju adalimumabom (50,7%, $p < 0,002$ odnosno 44,5%, $p < 0,001$).

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, srednja vrijednost promjene ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici od početka ispitivanja do 10. godine iznosila je 10,8 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju adalimumabom te 3,9 u bolesnika izvorno randomiziranih za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata. Odgovarajući udio bolesnika bez radiološke progresije iznosio je 31,3%, 23,7% odnosno 36,7%.

Kvaliteta života i fizička funkcija

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

funkcionalnom ocjenom terapije kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

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

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

Artritis povezan s entezitisom

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

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

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

Rezultati većeg ispitivanja (AS I), u kojem je sudjelovalo 315 bolesnika, pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma ankilozantnog spondilitisa u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. To se poboljšanje prvi put uočilo u drugom tjednu i održalo se 24 tjedna (Tablica 8).

Tablica 8 Djelotvornost u placebo kontroliranom ispitivanju kod AS-a - ispitivanje I smanjenje znakova i simptoma

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

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

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

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

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

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

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

U jednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, kroz 12 tjedana ispitivalo se djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u 185 bolesnika s aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a (srednja početna vrijednost aktivnost bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI]) bila je 6,4 u skupini bolesnika koji su primali adalimumab i 6,5 u skupini koja je primala placebo) koji nisu imali zadovoljavajući odgovor na ≥ 1 NSAID-a ili ga nisu podnosili, ili su imali kontraindikaciju za primjenu NSAID-a.

Na početku je 33 bolesnika (18%) istodobno bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a 146 (79%) NSAID-ovima. Nakon dvostruko slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg adalimumaba supkutano kroz dodatna 144 tjedna. Rezultati u 12. tjednu pokazali su značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a u bolesnika koji su liječeni adalimumabom u odnosu na placebo (Tablica 9).

Tablica 9 Djelotvornost u placebom kontroliranom ispitivanju kod aksijalnog spondiloartritisa

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

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*)

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

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

^d Srednja promjena od početne vrijednosti

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

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

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

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

ⁱ n = 84 za placebo i adalimumab

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

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

U otvorenom produžetku ispitivanja poboljšanje znakova i simptoma održalo se uz terapiju adalimumabom do 156. tjedna.

Inhibicija upale

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

Kvaliteta života i fizička funkcija

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

Psorijatični artritis

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

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

Tablica 10 ACR odgovor u placebom kontroliranim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa (postotak bolesnika)

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

*** p < 0,001 za sve usporedbe adalimumaba s placebom

* p < 0,05 za sve usporedbe adalimumaba s placebom

N/P nije primjenjivo

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

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

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

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

Psorijaza

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

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

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

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

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II primarni ishod bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti Tablice 11 i 12).

Tablica 11 Ispitivanje Ps I (REVEAL) - rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana

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

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

^b $p < 0,001$, adalimumab naspram placebo

Tablica 12 Ispitivanje Ps II (CHAMPION) rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 108 n (%)
\geq PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab naspram placeba

^b $p < 0,001$ adalimumab naspram metotreksata

^c $p < 0,01$ adalimumab naspram placeba

^d $p < 0,05$ adalimumab naspram metotreksata

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

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

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

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

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

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

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 13). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože ($\geq 10\%$ tjelesne površine [60% bolesnika] te $< 10\%$ i $\geq 5\%$ tjelesne površine [40% bolesnika]).

Tablica 13 Ispitivanje Ps IV rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu

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

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

Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao PGA rezultat od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od > 20% ili zahvaćenost površine tijela od > 10% s vrlo debelim lezijama ili PASI rezultat od ≥ 20 ili ≥ 10 uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili šaka/stopala) u kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolirana topikalnom terapijom i helioterapijom ili fototerapijom.

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

Tablica 14 Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u 16. tjednu

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

^a MTX = metotreksat

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

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

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

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

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

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

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

Ispitivanje HS-II (PIONEER II) ocjenjivalo je 326 bolesnika tijekom 2 razdoblja liječenja. Tijekom razdoblja A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim u dozi od 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna pa sve do 11. tjedna. Tijekom ispitivanja, 19,3% bolesnika nastavilo je terapiju oralnim antibioticima koje su uzimali pri uključivanju u ispitivanje. Nakon 12 tjedana terapije, bolesnici koji su tijekom razdoblja A primali adalimumab ponovno su randomizirani u razdoblju B u jednu od 3 terapijske skupine (adalimumab u dozi od 40 mg svaki tjedan, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo od 12. do 35. tjedna). Bolesnici koji su u razdoblju A bili randomizirani za primanje placeba nastavili su primati placebo i u razdoblju B.

Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanjima HS-I i HS-II mogli su sudjelovati u otvorenom produžetku ispitivanja u kojem se adalimumab primjenjivao svaki tjedan u dozi od 40 mg. Prosječna izloženost u cjelokupnoj populaciji na adalimumabu iznosila je 762 dana. Tijekom sva 3 ispitivanja bolesnici su svakodnevno koristili topikalnu antiseptičku otopinu.

Klinički odgovor

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

U 12. tjednu HiSCR je postigao značajno veći udio bolesnika liječenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U 12. je tjednu značajno veći udio bolesnika u ispitivanju HS-II doživio klinički značajno smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom (vidjeti Tablicu 15). U bolesnika liječenih adalimumabom rizik od razbuktavanja bolesti značajno se smanjio tijekom prvih 12 tjedana liječenja.

Tablica 15 Rezultati djelotvornosti nakon 12 tjedana, ispitivanja HS I i II

	Ispitivanje HS I		Ispitivanje HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki tjedan	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki tjedan
Klinički odgovor gnojnog hidradenitisa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
Smanjenje kožne boli za $\geq 30\%$ ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

* P < 0,05, ***P < 0,001, adalimumab naspram placebo

^a Među svim randomiziranim bolesnicima

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

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

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

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan, stopa HiSCR-a zabilježena u 36. tjednu bila je veća u onih bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki tjedan nego u bolesnika kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svaki drugi tjedan ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti Tablicu 16).

Tablica 16 Udio bolesnika^a koji su postigli HiSCR^b u 24. i 36. tjednu po preraspodjeli, nakon što su 12 tjedana primali adalimumab svaki tjedan

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

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

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

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor i koji su nastavili terapiju adalimumabom svaki tjedan, stopa HiSCR-a u 48. tjednu iznosila je 68,3%, a u 96. tjednu 65,1%. U dugoročnom liječenju adalimumabom 40 mg tjedno tijekom 96 tjedana nisu otkrivene nove sigurnosne informacije.

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

Crohnova bolest

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

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

Održavanje kliničke remisije ispitalo se u ispitivanju CD III (CHARM), u kojem su 854 bolesnika primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg dva tjedna kasnije. U četvrtom tjednu bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili placebo kroz ukupno razdoblje ispitivanja od 56 tjedana. Bolesnici s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od ≥ 70) u 4. tjednu stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. tjednu. Postupno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 tjedana.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u Tablici 17.

Tablica 17 Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

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

Sve p-vrijednosti odnose se na sparane usporedbe udjela uz adalimumab naspram placeba

* p < 0,001

** p < 0,01

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

U 4. tjednu ispitivanja CD III 58% bolesnika (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u primarnu analizu. 48% bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. tjednu već je prije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održavanje remisije i stope kliničkog odgovora nalaze se u Tablici 18. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

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

Tablica 18 Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

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

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

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

^a Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor, 43% bolesnika koji su primali dozu održavanja adalimumaba imalo je klinički odgovor do 12. tjedna u odnosu na 30% u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana ne daje bitno veći postotak odgovora (vidjeti dio 4.2).

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

Kvaliteta života

U 4. tjednu ispitivanja CD I i CD II, u bolesnika koji su randomizirani za primanje adalimumaba 80/40 mg i adalimumaba 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na skupinu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 56. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Crohnova bolest u djece

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

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

U četvrtom tjednu su ispitanici randomizirani u omjeru 1:1 na temelju njihove tjelesne težine u tom trenutku za liječenje niskom dozom ili standardnom dozom održavanja, kako je prikazano u Tablici 19.

Tablica 19 Režim održavanja

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

Rezultati djelotvornosti

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

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definirano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u Tablici 20. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 21.

Tablica 20 Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece PCDAI klinička remisija i odgovori

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

* p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom

Tablica 21 Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

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

¹ p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom

² Imunosupresivna terapija mogla se obustaviti samo u 26. tjednu ili kasnije, prema slobodnoj procjeni ispitivača ako je ispitanik ispunio kriterije kliničkog odgovora

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

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

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

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

Ulcerozni kolitis

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

U ispitivanju UC-I, 390 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su tako da primaju ili placebo u nultom tjednu i u drugom tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu ili adalimumab u dozi 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu. Nakon drugog tjedna, bolesnici u obje skupine liječene adalimumabom primali su 40 mg svaki drugi tjedan. Klinička remisija (definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmom tjednu.

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

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

Rezultati za ukupnu populaciju iz ispitivanja UC-II prikazani su u Tablici 22.

Tablica 22 Odgovor, remisija i cijeljenje sluznice u ispitivanju UC-II (postotak bolesnika)

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

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

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

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

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

^a onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

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

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

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

Stope hospitalizacije

Tijekom 52 tjedna ispitivanja UC-I i UC-II, zamijećene su niže stope hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija povezanih s UC-om u skupini liječenoj adalimumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Broj hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka u skupini liječenoj adalimumabom bio je 0,18 po bolesnik-godini u odnosu na 0,26 po bolesnik-godini u skupini koja je primala placebo, a odgovarajuće vrijednosti za hospitalizaciju povezanu s UC-om bile su 0,12 po bolesnik-godini u odnosu na 0,22 po bolesnik-godini.

Kvaliteta života

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

Uveitis

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

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

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

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

Klinički odgovor

Rezultati iz obaju ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 23). Oba su

ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 1).

Tablica 23 Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II

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

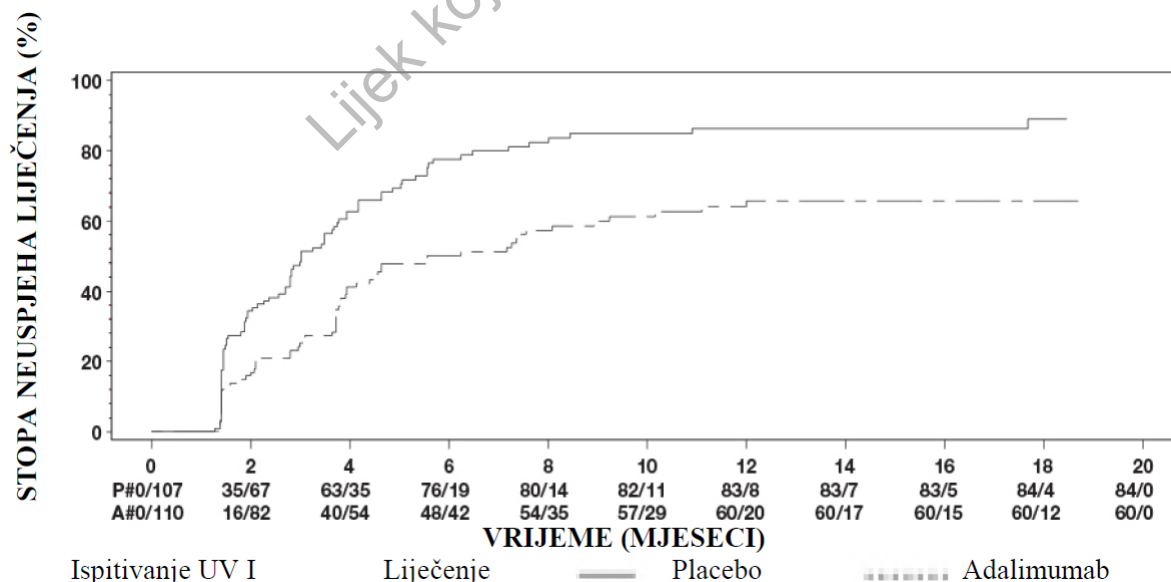
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

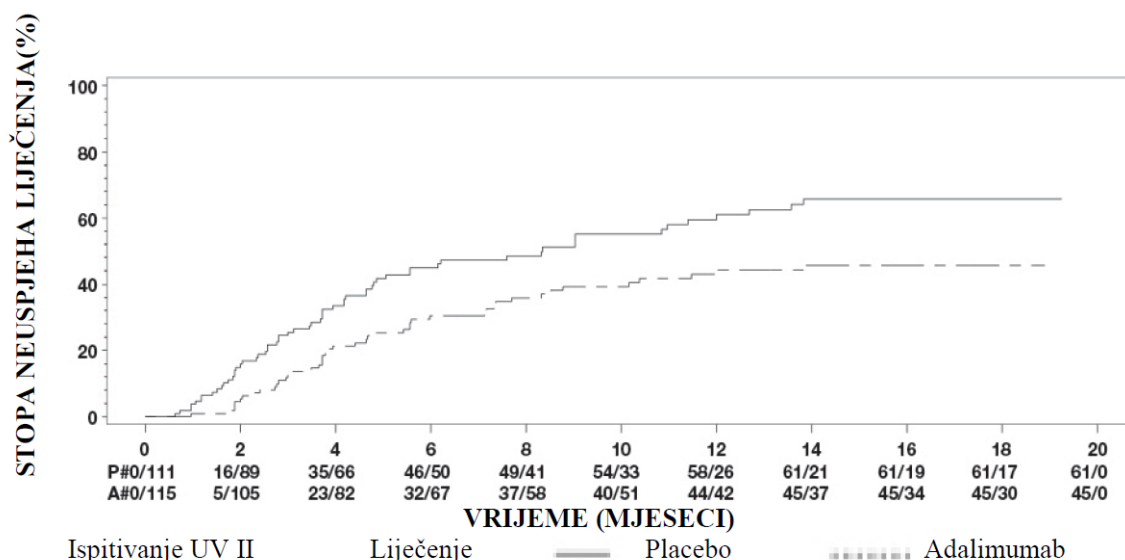
^a HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

^b Dvostrana P-vrijednost iz log rang testa.

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

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II)





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

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

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

Kvaliteta života

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

Imunogenost

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

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

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

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

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

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

Nakon primjene adalimumaba u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu u bolesnika s gnojnim hidradenitisom, najniže koncentracije adalimumaba u serumu u 2. i 4. tjednu iznosile su približno 7 do 8 µg/ml. Kada se adalimumab primjenjivao u dozi od 40 mg svaki tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od 12. do 36. tjedna iznosila je približno 8 do 10 µg/ml.

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

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

koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu bile su $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ u bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg (160/80 mg) i $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ u bolesnika tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

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

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

U bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu i zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 – 10 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminacija

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

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ledena acetatna kiselina
Saharoza
Polisorbat 80
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Lijek SOLYMBIC čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25°C u trajanju do 14 dana. Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu se mora zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 14 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

SOLYMBIC 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,4 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I), s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom od nehrđajućeg čelika sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer). Pokrov igle napunjene štrcaljke napravljen je od suhe prirodne gume (derivat lateksa) (vidjeti dio 4.4).

Pakiranje od jedne napunjene štrcaljke.

SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,8 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I), s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom od nehrđajućeg čelika sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer). Pokrov igle napunjene štrcaljke napravljen je od suhe prirodne gume (derivat lateksa) (vidjeti dio 4.4).

Pakiranja od jedne, dvije, četiri ili šest napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

0,8 ml otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici za upotrebu bolesnika koja sadrži napunjenu štrcaljku (staklo tipa I). Brizgalica je jednokratna, ručna, mehanička naprava za injiciranje. Pokrov igle napunjene brizgalice napravljen je od suhe prirodne gume (derivat lateksa) (vidjeti dio 4.4).

Pakiranja od jedne, dvije, četiri ili šest napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku u pakiranju.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SOLYMBIC 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/16/1163/001 – 1 pakiranje

SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/16/1163/002 – 1 pakiranje

EU/1/16/1163/003 – 2 pakiranja

EU/1/16/1163/004 – 4 pakiranja

EU/1/16/1163/005 – 6 pakiranja

SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/16/1163/006 – 1 pakiranje

EU/1/16/1163/007 – 2 pakiranja

EU/1/16/1163/008 – 4 pakiranja

EU/1/16/1163/009 – 6 pakiranja

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORANI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire, Co Dublin
Irska

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

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

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

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2

Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Solymbic u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve ostale aspekte programa.

Nositelj odobrenja će osigurati da, u svim zemljama u kojima je Solymbic u prometu, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da propisuju lijek Solymbic, dobiju sljedeće edukacijske pakete:

- Edukacijske materijale za liječnika
- Edukacijske materijale za bolesnika

Edukacijski materijali za liječnike trebaju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Upute za zdravstvene radnike
- Karticu s upozorenjima za bolesnika

Upute za zdravstvene radnike trebaju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Odgovarajuće informacije o sigurnosnim pitanjima ozbiljnih infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija; kongestivnog zatajenja srca; demijelinizirajućih poremećaja; zloćudnih bolesti koje treba riješiti dodatnim mjerama minimalizacije rizika (npr. ozbiljnost, težina, učestalost, vrijeme do pojave, reverzibilnost nuspojava kao što je primjenjivo)

Kartica s upozorenjima za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Upozorenje za zdravstvenog radnika koji liječi bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući hitna stanja, da se bolesnik liječi lijekom Solymbic.
- Da liječenje lijekom Solymbic može povećati potencijalne rizike od ozbiljnih infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija; kongestivnog zatajenje srca; demijelinizirajućih poremećaja; zloćudnih bolesti.
- Znakovi ili simptomi sigurnosnih problema i kada potražiti pomoć zdravstvenog radnika
- Kontakt podaci liječnika koji propisuje lijek.

Edukacijski materijali za bolesnike trebaju sadržavati:

- Uputu o lijeku

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

SOLYMBIC 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbat 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.
1 napunjena štrcaljka.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu upotrebu.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Sadrži lateks, prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Ne tresti.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

EU/1/16/1163/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

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

SOLYMBIC 20 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

SOLYMBIC 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,4 ml

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.
1 napunjena štrcaljka.
2 napunjene štrcaljke.
4 napunjene štrcaljke.
6 napunjenih štrcaljki.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu upotrebu.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Sadrži lateks, prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Ne tresti.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

EU/1/16/1163/002 1 pakiranje
EU/1/16/1163/003 2 pakiranja
EU/1/16/1163/004 4 pakiranja
EU/1/16/1163/005 6 pakiranja

13. BROJ SERIJE

Serija

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

SOLYMBIC 40 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

SOLYMBIC 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA

SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 SureClick napunjena brizgalica.

2 SureClick napunjene brizgalice.

4 SureClick napunjene brizgalice.

6 SureClick napunjenih brizgalica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu upotrebu.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Sadrži lateks, prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Ne tresti.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

EU/1/16/1163/006 1 pakiranje
EU/1/16/1163/007 2 pakiranja
EU/1/16/1163/008 4 pakiranja
EU/1/16/1163/009 6 pakiranja

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

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

SOLYMBIC 40 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

SOLYMBIC 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LJJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

SOLYMBIC 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki adalimumab

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je SOLYMBIC i za što se koristi

SOLYMBIC sadrži djelatnu tvar adalimumab koji je selektivni imunosupresiv.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa, artritisa povezanog s entezitisom u djece od 6 do 17 godina, ankilozantnog spondilitisa (AS), aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnog artritisa, psorijaze, gnojnog hidradenitisa (*Hidradenitis suppurativa*), pedijatrijske psorijaze (bolesnici tjelesne težine ili od 23 do 28 kg ili od 47 kg i više), Crohnove bolesti u odraslih i djece, ulceroznog kolitisa i nezaraznog uveitisa koji zahvaća stražnji dio oka. To je lijek koji smanjuje upalni proces u ovim bolestima. Djelatna tvar, adalimumab, je ljudsko monoklonsko protutijelo, proizvedeno na staničnim kulturama. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju druge jedinstvene proteine i za njih se vežu.

Adalimumab se veže za specifični protein (faktor tumorske nekroze ili TNF α) čije su razine povišene pri upalnim bolestima kao što su reumatoidni artritis, artritis povezan s entezitisom, ankilozantni spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatični artritis, psorijaza, gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*), Crohnova bolest, ulcerozni kolitis te nezarazni uveitis koji zahvaća stražnji dio oka.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji

modificiraju tijekom bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek SOLYMBIC.

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

SOLYMBIC usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobova uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

SOLYMBIC se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Utvrdi li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, SOLYMBIC se može primijeniti sam.

Artritis povezan s entezitisom

Artritis povezan s entezitisom je upalna bolest zglobova.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju artritisa povezanog s entezitisom u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijekom bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja artritisa povezanog s entezitisom bit će Vam propisan lijek SOLYMBIC.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a upalne su bolesti kralježnice.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi, no ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek SOLYMBIC kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upala zglobova povezana sa psorijazom.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. SOLYMBIC usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobova uzrokovana bolešću i da poboljšava fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

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

SOLYMBIC je namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. SOLYMBIC se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata tjelesne težine ili od 23 do 28 kg ili od 47 kg i više u kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

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

SOLYMBIC se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih. SOLYMBIC može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek SOLYMBIC.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju ulceroznog kolitisa u odraslih. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na njih ne odgovorite dovoljno dobro, dobit ćete lijek SOLYMBIC kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis koji zahvaća stražnji dio oka

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. SOLYMBIC je namijenjen liječenju odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka. Ta upala dovodi do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). SOLYMBIC djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek SOLYMBIC

Nemojte primjenjivati lijek SOLYMBIC:

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek SOLYMBIC:

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnom košu, "piskanja pri disanju", omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek SOLYMBIC i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.
- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek SOLYMBIC. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primete lijek SOLYMBIC, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, ili druge oportunističke infekcije i sepsu koje, u rijetkim slučajevima, mogu biti opasne po život. Ako primijetite

simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom SOLYMBIC.

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

Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

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

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka SOLYMBIC. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom SOLYMBIC. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.
- Ako se spremate podvrgnuti kakvom kirurškom ili stomatološkom zahvatu, molimo da svog liječnika obavijestite o tome da primjenjujete lijek SOLYMBIC. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom SOLYMBIC.
- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti, poput multiple skleroze, odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek SOLYMBIC donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.
- Za vrijeme liječenja lijekom SOLYMBIC ne smiju se primiti određena cjepiva jer mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom SOLYMBIC. Ako ste lijek SOLYMBIC uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek SOLYMBIC kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.
- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom SOLYMBIC, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku.
- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje Vam pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako imate povišenu

temperaturu koju ne možete smanjiti, modrice ili ako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti terapiju.

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili nekim drugim TNF blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma (vrsta raka koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (vrsta raka koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora može se povećati ako primjenjujete lijek SOLYMBIC. U rijetkim je slučajevima u nekih bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i azatioprin ili 6-merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek SOLYMBIC uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin. Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži javi nova tvorba ili ako se postojeća tvorba promijeni, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF primjerena za Vas.

Pokrov igle napunjene štrcaljke je napravljen od suhe prirodne gume (derivat lateksa) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Kako bi se poboljšalo praćenje ovog lijeka, Vaš liječnik ili ljekarnik trebao bi zabilježiti zaštićeno ime i broj serije lijeka kojeg ste dobili u Vašem zdravstvenom kartonu. I Vi također možete zabilježiti te podatke u slučaju da Vas se zatraže te informacije u budućnosti.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom SOLYMBIC.
- Ne primjenjujte napunjene štrcaljke od 20 mg ili 40 mg ako su preporučene doze različite od 20 mg ili 40 mg.

Drugi lijekovi i SOLYMBIC

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

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

SOLYMBIC se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar anakinru ili abatacept. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

Učinci lijeka SOLYMBIC u trudnica nisu poznati te se stoga primjena lijeka SOLYMBIC kod njih ne preporučuje. Savjetuje se da za vrijeme liječenja lijekom SOLYMBIC izbjegavate začecje te stoga u tom razdoblju morate primjenjivati primjerenu kontracepciju s kojom treba nastaviti barem 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka SOLYMBIC. Ako zatrudnite, savjetujte se sa svojim liječnikom.

Nije poznato izlučuje li se SOLYMBIC u majčino mlijeko.

Ako ste dojilja, morate prestati dojeti za vrijeme liječenja lijekom SOLYMBIC i barem 5 mjeseci od zadnje doze lijeka SOLYMBIC. Ako ste lijek SOLYMBIC primali tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije. Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek SOLYMBIC (za više informacija pogledajte dio o cijepljenju).

Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

SOLYMBIC može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka SOLYMBIC može se javiti osjećaj da se prostorija vrti te smetnje vida.

SOLYMBIC sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek SOLYMBIC

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

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

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

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

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom SOLYMBIC, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg svaki tjedan.

Djeca s artritismom povezanim s entezitisom

Preporučena doza lijeka SOLYMBIC za bolesnike s artritismom povezanim s entezitisom u dobi od 6 do 17 godina ovisi o visini i težini djeteta. Liječnik Vašeg djeteta reći će Vam točnu dozu koju je potrebno primijeniti.

Odrasli sa psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike sa psorijazom je početna doza od 80 mg, nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek SOLYMBIC morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati učestalost doziranja na 40 mg svaki tjedan.

Djeca ili adolescenti s plak psorijazom

Preporučena doza lijeka SOLYMBIC za bolesnike u dobi od 4 do 17 godina oboljele od plak psorijaze ovisi o djetetovoj tjelesnoj težini. SOLYMBIC se smije primjenjivati samo kod bolesnika tjelesne težine ili od 23 do 28 kg ili od 47 kg i više. Liječnik Vašeg djeteta reći će Vam točnu dozu koju trebate primijeniti.

Odrasli s gnojnim hidradenitisom (*Hidradenitis suppurativa*)

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku 4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg (u obliku 2 injekcije od 40 mg u istom danu). Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom otopinom.

Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati učestalost doziranja na 40 mg svaki tjedan.

Djeca ili adolescenti s Crohnovom bolešću

Djeca ili adolescenti tjelesne težine manje od 40 kg:

Uobičajena početna doza lijeka je 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (2 injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati doziranje na 20 mg svaki tjedan.

Djeca ili adolescenti tjelesne težine 40 kg ili više:

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg u 2 uzastopna dana) i zatim 80 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka SOLYMBIC za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg u dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan.

Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek SOLYMBIC onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

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

Način i put primjene

SOLYMBIC se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Ako primijenite više lijeka SOLYMBIC nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek SOLYMBIC češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, morate ga nazvati i obavijestiti da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek SOLYMBIC

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

Ako prestanete uzimati lijek SOLYMBIC

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Primijetite li išta od dolje navedenog, odmah obavijestite svog liječnika:

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

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

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

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

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

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

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

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- kompresija korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica,
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrice,
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (probavne tegobe, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi sa bubrezima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina,
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

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

- oportunističke infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma),
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,

- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak,
- rak koji zahvaća limfni sustav,
- melanom,
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- nevoljno drhtanje,
- neuropatija,
- moždani udar,
- dvoslike,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- oticanje lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra,
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- niska razina leukocita, eritrocita i trombocita.

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

- zatajenje jetre.

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek SOLYMBIC

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena štrcaljka lijeka SOLYMBIC može se čuvati na temperaturi najviše do 25°C u razdoblju do 14 dana. Napunjenu štrcaljku morate zaštititi od svjetlosti i morate je baciti ako nije iskorištena u roku od 14 dana.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SOLYMBIC sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg adalimumaba u 0,4 ml otopine ili 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako SOLYMBIC izgleda i sadržaj pakiranja

SOLYMBIC je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

Svako pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku od 20 mg za jednokratnu primjenu (sa žutim klipom). Jedno pakiranje sadrži 1, 2, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki od 40 mg za jednokratnu primjenu (s plavim klipom).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Lijek koji više nije odobren

Upute za primjenu:
 SOLYMBIC napunjena štrcaljka za jednokratnu primjenu
 Za potkožnu primjenu

Priručnik o dijelovima

Prije primjene		Nakon primjene	
Klip		Upotrijebljeni klip	
Hvatište za prste		Hvatište za prste	
Naljepnica i rok valjanosti		Naljepnica i rok valjanosti	
Spremnik štrcaljke		Iskorišteni spremnik štrcaljke	
Lijek		Iskorištena igla	
Pričvršćen zatvarač za iglu		Skinut zatvarač igle	

Važno: Igla je unutra.

Važno

Prije primjene SOLYMBIC napunjene štrcaljke, pročitajte ove važne informacije:

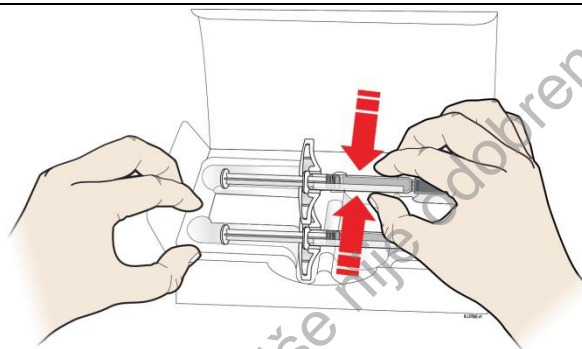
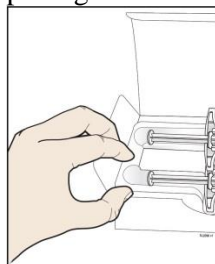
Primjena SOLYMBIC napunjenih štrcaljki

- Važno je da ne pokušavate dati sebi injekciju ako niste prošli obuku od strane zdravstvenog radnika.
- **Nemojte** koristiti SOLYMBIC napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu. Dio SOLYMBIC napunjene štrcaljke može biti oštećen iako možda ne vidite oštećenje. Primijenite novu SOLYMBIC napunjenu štrcaljku.
- Pokrov igle SOLYMBIC napunjene štrcaljke napravljen je od suhe prirodne gume koja sadrži lateks. Obavijestite zdravstvenog radnika ako ste alergični na lateks.

Korak 1: Priprema

A. Izvadite onoliko SOLYMBIC napunjenih štrcaljki koliko vam je potrebno iz pakiranja.

Uhvatite spremnik štrcaljke kako biste izvadili štrcaljku iz podloge.



Postavite svoj prst ili palac na rub podloge kako biste ju pridržali dok vadite štrcaljku.

Uhvatite ovdje

Vratite u hladnjak originalnu kutiju s neiskorištenim štrcaljkama.

Zbog sigurnosti:

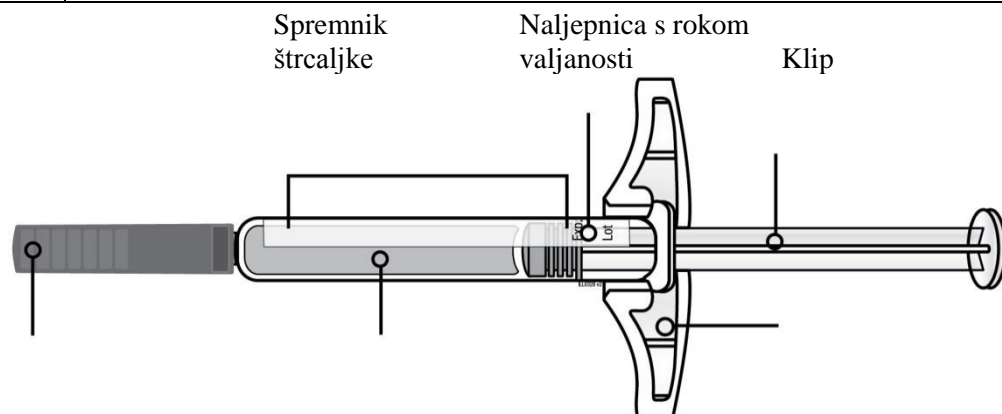
- **Ne** hvatajte klip.
- **Ne** hvatajte zatvarač igle.
- **Ne** uklanjajte zatvarač igle s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni injicirati.
- **Ne** uklanjajte hvatište za prste. To je dio štrcaljke.

Za ugodniju primjenu, ostavite štrcaljku na sobnoj temperaturi **15 do 30** minuta prije injiciranja.

- **Ne** vraćajte štrcaljku natrag u hladnjak nakon što je dosegla sobnu temperaturu.
- **Ne** pokušavajte ugrijati štrcaljku korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.
- **Ne** izlažite štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Ne** tresite štrcaljku.

Važno: Uvijek držite napunjenu štrcaljku za spremnik štrcaljke.

B. Pregledajte SOLYMBIC napunjenu štrcaljku.



Pričvršćen zatvarač za iglu

Lijek

Hvatište za prste

Uvijek držite štrcaljku za spremnik štrcaljke.

Provjerite da je lijek u štrcaljki bistar i bezbojan do blago žućkaste boje.

- **Nemojte** koristiti štrcaljku ako:
 - Lijek je mutan ili je promijenio boju ili sadrži pahuljice ili čestice.
 - Bilo koji dio napunjene štrcaljke izgleda napuknuto ili oštećeno.
 - Nedostaje zatvarač igle ili nije dobro pričvršćen.
 - Rok valjanosti naveden na naljepnici je istekao.

U svim slučajevima, upotrijebite novu štrcaljku.

C. Prikupite sav pribor potreban za injiciranje.

Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

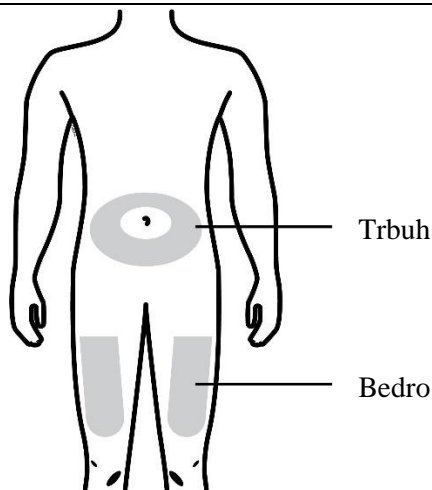
Na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu, položite novu napunjenu štrcaljku.

Također ćete trebati ostali pribor koji nije dio pakiranja:

- Alkoholne maramice
- Pamučnu vatu ili komad gaze
- Flaster
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta



D. Pripremite i očistite područje(a) injiciranja.



Možete odabrati:

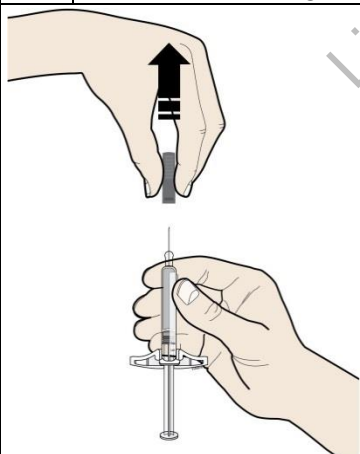
- Bedro
- Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka

Očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom. Pustite da se koža osuši.

- **Nemojte** dodirivati to područje prije injiciranja.
- Ako trebate koristiti isto područje injiciranja, pobrinite se da ne injicirate u isto mjesto kao i prethodni put.
 - **Nemojte** injicirati u područje gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injiciranje u područja s ožiljcima ili strijama.
- Ako imate psorijazu, izbjegavajte injiciranje u uzdignute, zadebljale, crvene i ljuskave dijelove kože ili lezije.

Korak 2: Pripremite se

E. Povucite zatvarač igle ravno i dalje od Vašeg tijela kada ste spremni za injiciranje.

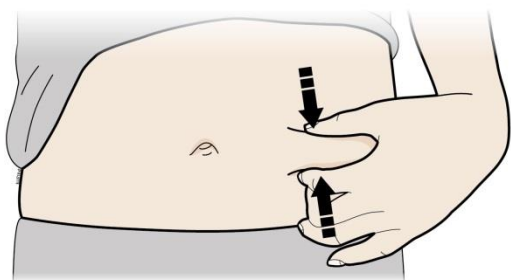


Normalno je vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle.

- **Nemojte** okretati ili savijati zatvarač igle.
- **Nemojte** vraćati zatvarač igle natrag na štrcaljku.
- **Nemojte** uklanjati zatvarač igle sa štrcaljke sve dok niste spremni injicirati.

Važno: Odložite zatvarač igle u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

F. Uхватite područje injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu.

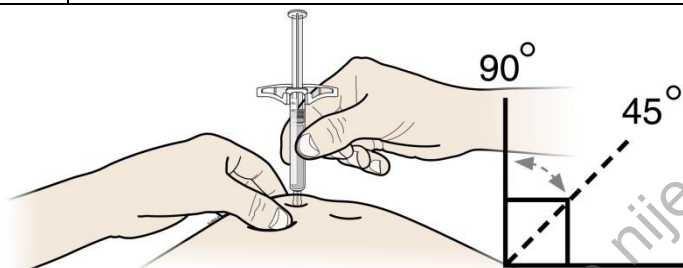


Čvrsto uхватite nabor kože između palca i ostalih prstiju, kako biste dobili oko 5 centimetara široko područje.

Važno: Držite nabor kože za vrijeme injiciranja.

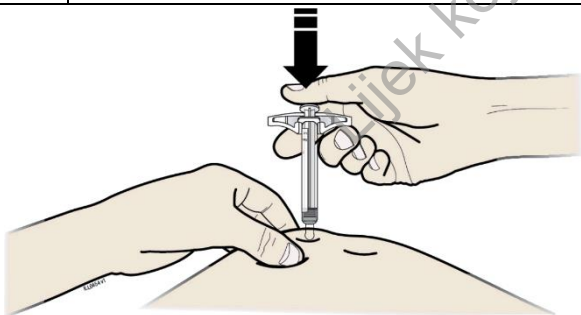
Korak 3: Injiciranje

G. Držite nabor kože. Uvedite iglu, s koje je uklonjen zatvarač, u kožu pod kutom od 45 do 90 stupnjeva.

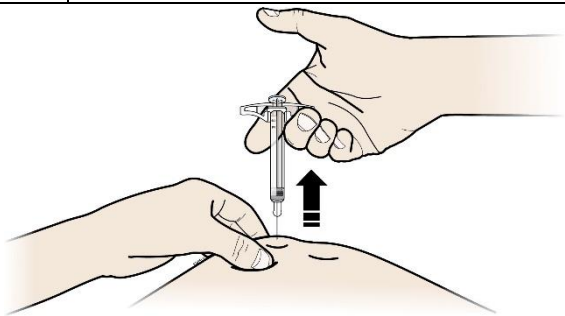


Nemojte stavljati prst na klip prilikom uvođenja igle.

H. Potisnite klip polaganim i postojanim pritiskom, sve do kraja dok se klip ne zaustavi.



I. Kada ste gotovi, otpustite palac i lagano odvojite štrcaljku od kože.



Korak 4: Završni korak

J. Bacite iskorištenu štrcaljku i zatvarač igle.



- **Nemojte** ponovno upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
- **Nemojte** koristiti lijek koji je zaostao u iskorištenoj štrcaljki.
- Odložite iskorištenu SOLYMBIC štrcaljku u spremnik za odlaganje oštrog otpada odmah nakon upotrebe. **Nemojte** bacati (odlagati) štrcaljku u kućni otpad.
- Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom o pravilnom odlaganju. Možda postoje lokalni propisi o odlaganju.
- **Nemojte** reciklirati štrcaljke niti spremnik za odlaganje oštrog otpada ili ih bacati u kućni otpad.

Važno: Čuvajte spremnik za odlaganje oštrog otpada daleko od pogleda i dohvata djece.

K. Pregledajte mjesto injiciranja.

Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. **Nemojte** trljati mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

SOLYMBIC 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici adalimumab

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je SOLYMBIC i za što se koristi

SOLYMBIC sadrži djelatnu tvar adalimumab koji je selektivni imunosupresiv.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa, artritisa povezanog s entezitisom u djece od 6 do 17 godina, ankilozantnog spondilitisa (AS), aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnog artritisa, psorijaze, gnojnog hidradenitisa (*Hidradenitis suppurativa*), pedijatrijske psorijaze (bolesnici tjelesne težine ili od 23 do 28 kg ili od 47 kg i više), Crohnove bolesti u odraslih i djece, ulceroznog kolitisa i nezaraznog uveitisa koji zahvaća stražnji dio oka. To je lijek koji smanjuje upalni proces u ovim bolestima. Djelatna tvar, adalimumab, je ljudsko monoklonsko protutijelo, proizvedeno na staničnim kulturama. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju druge jedinstvene proteine i za njih se vežu.

Adalimumab se veže za specifični protein (faktor tumorske nekroze ili TNF α) čije su razine povišene pri upalnim bolestima kao što su reumatoidni artritis, artritis povezan s entezitisom, ankilozantni spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatični artritis, psorijaza, gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*), Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i nezarazni uveitis koji zahvaća stražnji dio oka.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, kao što je metotreksat.

Ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek SOLYMBIC.

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

SOLYMBIC usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

SOLYMBIC se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Utvrdi li Vaš liječnik da liječenje metotreksatom nije prikladno, SOLYMBIC se može primijeniti sam.

Artritis povezan s entezitisom

Artritis povezan s entezitisom je upalna bolest zglobova.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju artritisa povezanog s entezitisom u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bit će Vam propisan lijek SOLYMBIC.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a upalne su bolesti kralježnice.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi, no ukoliko na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek SOLYMBIC kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upala zglobova povezana sa psorijazom.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. SOLYMBIC usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

Plak psorijaza u odraslih i djece

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

SOLYMBIC je namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. SOLYMBIC se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata tjelesne težine ili od 23 do 28 kg ili od 47 kg i više u kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

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

SOLYMBIC se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih. SOLYMBIC može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek SOLYMBIC.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva.

SOLYMBIC je namijenjen liječenju ulceroznog kolitisa u odraslih. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako na njih ne odgovorite dovoljno dobro, dobit ćete lijek SOLYMBIC kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Nezarazni uveitis koji zahvaća stražnji dio oka

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. SOLYMBIC je namijenjen liječenju odraslih osoba s nezaznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka. Ta upala dovodi do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). SOLYMBIC djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek SOLYMBIC

Nemojte primjenjivati lijek SOLYMBIC:

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek SOLYMBIC:

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnom košu, "piskanja pri disanju", omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek SOLYMBIC i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.
- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, ulceraciju na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek SOLYMBIC. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primete lijek SOLYMBIC, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, ili druge oportunističke infekcije i sepsu koje, u rijetkim slučajevima, mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom SOLYMBIC.

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom SOLYMBIC, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj Kartici s upozorenjima za bolesnika. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste primili preventivnu terapiju za tuberkulozu. Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.
- Obavijestite svog liječnika ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.
- Obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivni HBV ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. SOLYMBIC može u nositelja virusa uzrokovati reaktivaciju HBV-a. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.
- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka SOLYMBIC. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom SOLYMBIC. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.
- Ako se spremate podvrgnuti kakvom kirurškom ili stomatološkom zahvatu, molimo da svog liječnika obavijestite o tome da primjenjujete lijek SOLYMBIC. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom SOLYMBIC.
- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti, poput multiple skleroze, odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek SOLYMBIC donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.
- Za vrijeme liječenja lijekom SOLYMBIC ne smiju se primiti određena cjepiva jer mogu uzrokovati infekcije. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom SOLYMBIC. Ako ste lijek SOLYMBIC uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek SOLYMBIC kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.
- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom SOLYMBIC, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku.
- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje Vam pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako imate povišenu temperaturu koju ne možete smanjiti, modrice ili ako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika. Možda će odlučiti prekinuti terapiju.

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste tumora u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili nekim drugim TNF blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma (vrsta raka koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (vrsta raka koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih tumora može se povećati ako primjenjujete lijek SOLYMBIC. U rijetkim je slučajevima u nekih bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali i azatioprin ili 6-merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek SOLYMBIC uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin. Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zamijećene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži javi nova tvorba ili ako se postojeća tvorba promijeni, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF blokatore, zabilježeni su i drugačiji oblici tumora osim limfoma. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF primjerena za Vas.

Pokrov igle napunjene brizgalice je napravljen od suhe prirodne gume (derivat lateksa) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Kako bi se poboljšalo praćenje ovog lijeka, Vaš liječnik ili ljekarnik trebao bi zabilježiti zaštićeno ime i broj serije lijeka kojeg ste dobili u svojem kartonu bolesnika. I vi također možete zabilježiti te podatke u slučaju da Vas se zatraže te informacije u budućnosti.

Djeca i adolescenti

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom SOLYMBIC.
- Ne primjenjujte napunjenu brizgalicu od 40 mg ako su preporučene doze različite od 40 mg.

Drugi lijekovi i SOLYMBIC

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

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

SOLYMBIC se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar anakinru ili abatacept. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

Učinci lijeka SOLYMBIC u trudnica nisu poznati te se stoga primjena lijeka SOLYMBIC kod njih ne preporučuje. Savjetuje se da za vrijeme liječenja lijekom SOLYMBIC izbjegavate začecje te stoga u tom razdoblju morate primjenjivati primjerenu kontracepciju s kojom treba nastaviti barem 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka SOLYMBIC. Ako zatrudnite, savjetujte se sa svojim liječnikom.

Nije poznato izlučuje li se SOLYMBIC u majčino mlijeko.

Ako ste dojilja, morate prestati dojiti za vrijeme liječenja lijekom SOLYMBIC i barem 5 mjeseci od zadnje doze lijeka SOLYMBIC. Ako ste lijek SOLYMBIC primali tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije. Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek SOLYMBIC (za više informacija pogledajte dio o cijepljenju).

Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

SOLYMBIC može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka SOLYMBIC može se javiti osjećaj da se prostorija vrti te smetnje vida.

SOLYMBIC sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek SOLYMBIC

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

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

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

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

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom SOLYMBIC, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg svaki tjedan.

Djeca s artritismom povezanim s entezitisom

Preporučena doza lijeka SOLYMBIC za bolesnike s artritismom povezanim s entezitisom u dobi od 6 do 17 godina ovisi o visini i težini djeteta. Liječnik Vašeg djeteta reći će Vam točnu dozu koju trebate primijeniti.

Odrasli sa psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike sa psorijazom je početna doza od 80 mg, nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek SOLYMBIC morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati učestalost doziranja na 40 mg svaki tjedan.

Djeca ili adolescenti s plak psorijazom

Preporučena doza lijeka SOLYMBIC za bolesnike u dobi od 4 do 17 godina oboljele od plak psorijaze ovisi o djetetovoj tjelesnoj težini. SOLYMBIC se smije primjenjivati samo kod bolesnika tjelesne težine ili od 23 do 28 kg ili od 47 kg i više. Liječnik Vašeg djeteta reći će Vam točnu dozu koju trebate primijeniti.

Odrasli s gnojnim hidradenitisom (Hidradenitis suppurativa)

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku 4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva

tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg (u obliku 2 injekcije od 40 mg u istom danu). Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom otopinom.

Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg u dva uzastopna dana) i zatim 80 mg nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati učestalost doziranja na 40 mg svaki tjedan.

Djeca ili adolescenti s Crohnovom bolešću

Djeca ili adolescenti tjelesne težine manje od 40 kg:

Uobičajena početna doza lijeka je 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (2 injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati doziranje na 20 mg svaki tjedan.

Nemojte primjenjivati napunjenu brizgalicu od 40 mg za dozu od 20 mg u djece ili adolescenata sa Crohnovom bolesti koji imaju manje od 40 kg. Otopina za injekciju u napunjenoj *štrcaljki* od 20 mg se može koristiti za dozu od 20 mg.

Djeca ili adolescenti tjelesne težine 40 kg ili više:

Uobičajena početna doza lijeka je 80 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg u 2 uzastopna dana) i zatim 80 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka SOLYMBIC za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (4 injekcije od 40 mg u jednom danu ili 2 injekcije od 40 mg u dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ovisno o odgovoru na liječenje, liječnik može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan.

Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek SOLYMBIC onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

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

Način i put primjene

SOLYMBIC se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija).

Ako primijenite više lijeka SOLYMBIC nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek SOLYMBIC češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, morate ga nazvati i obavijestiti da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek SOLYMBIC

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

Ako prestanete uzimati lijek SOLYMBIC

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Primijetite li išta od dolje navedenog, odmah obavijestite svog liječnika:

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

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

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

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

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

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

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

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- kompresija korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica,
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrice,
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u želucu i crijevima,
- dispepsija (probavne tegobe, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi sa bubrezima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina,
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

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

- oportunističke infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije do kojih dolazi kod slabljenja obrambenog sustava organizma),
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,

- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak,
- rak koji zahvaća limfni sustav,
- melanom,
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- nevoljno drhtanje,
- neuropatija,
- moždani udar,
- dvoslike,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, zatvaranje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- oticanje lica,
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra,
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organa),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- niska razina leukocita, eritrocita i trombocita

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

- zatajenje jetre.

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek SOLYMBIC

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačna napunjena brizgalica otopine lijeka SOLYMBIC može se čuvati na temperaturi najviše do 25°C u razdoblju do 14 dana. Napunjenu brizgalicu morate zaštititi od svjetlosti i morate je baciti ako nije iskorištena u roku od 14 dana.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SOLYMBIC sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako SOLYMBIC izgleda i sadržaj pakiranja

SOLYMBIC je bistra i bezbojna do blago žuta otopina.

Svako pakiranje sadrži 1, 2, 4 ili 6 SureClick napunjenih brizgalica za jednokratnu primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

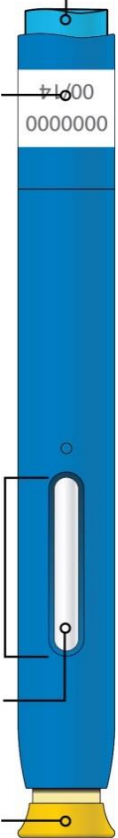

Ostali izvori informacija

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

Lijek koji više nije odobren

Upute za primjenu:
 SOLYMBIC SureClick napunjena brizgalica za jednokratnu primjenu
 Za potkožnu primjenu

Priručnik o dijelovima

Prije primjene	Nakon primjene
<p>Plavo dugme za injiciranje</p> <p>Rok valjanosti</p>  <p>Prozorčić</p> <p>Lijek</p> <p>Žuti zatvarač pričvršćen</p>	<p>Rok valjanosti</p>  <p>Žuti prozorčić (injiciranje završeno)</p> <p>Žuti sigurnosni štitnik</p> <p>Žuti zatvarač skinut</p>
<p>Važno: Igla je unutra</p>	

Važno

Prije primjene SOLYMBIC napunjene brizgalice, pročitajte ove važne informacije:

Primjena SOLYMBIC napunjene brizgalice

- Važno je da ne pokušavate dati sebi injekciju ako niste prošli obuku od strane zdravstvenog radnika.
- **Nemojte** koristiti SOLYMBIC napunjenu brizgalicu ako je pala na tvrdu površinu. Dio SOLYMBIC napunjene brizgalice može biti oštećen iako možda ne vidite oštećenje. Primijenite novu SOLYMBIC napunjenu brizgalicu.
- Pokrov igle SOLYMBIC napunjene brizgalice napravljen je od suhe prirodne gume koja sadrži lateks. Obavijestite zdravstvenog radnika ako ste alergični na lateks.

Korak 1: Priprema

A. Izvadite jednu SOLYMBIC napunjenu brizgalicu iz pakiranja.

Pažljivo izvadite napunjenu brizgalicu ravno iz kutije.

Vratite originalno pakiranje s neiskorištenim napunjenim brizgalicama natrag u hladnjak.

Za ugodniju primjenu, ostavite napunjenu brizgalicu na sobnoj temperaturi **15 do 30** minuta prije injiciranja.

- **Ne** vraćajte napunjenu brizgalicu natrag u hladnjak nakon što je dosegla sobnu temperaturu.
- **Ne** pokušavajte ugrijati napunjenu brizgalicu korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.
- **Ne** tresite napunjenu brizgalicu.
- **Ne** uklanjajte još žuti zatvarač igle s napunjene brizgalice.

B. Pregledajte SOLYMBIC napunjenu brizgalicu.



Žuti zatvarač
pričvršćen

Prozorčić

Lijek

Provjerite da je lijek u prozorčiću bistar i bezbojan do blago žućkaste boje.

- **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu ako:
 - lijek je mutan ili je promijenio boju, ili sadrži pahuljice ili čestice.
 - bilo koji dio izgleda napuknuto ili oštećeno
 - napunjena brizgalica je pala na tvrdu površinu.
 - nedostaje žuti zatvarač ili nije dobro pričvršćen.
 - rok valjanosti naveden na naljepnici je istekao.

U svim slučajevima, primijenite novu brizgalicu.

C. Prikupite sav pribor potreban za injiciranje.

Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

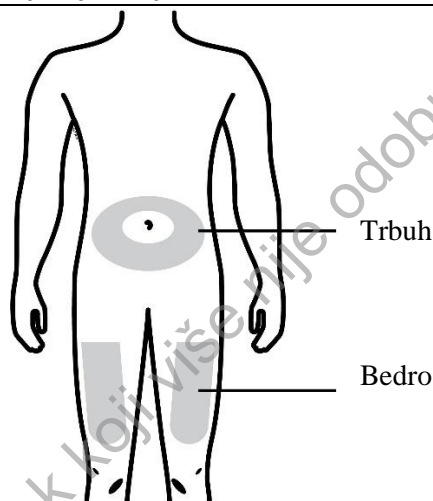
Na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu položite novu napunjenu brizgalicu.

Također ćete trebati ostali pribor koji nije dio pakiranja:

- Alkoholne maramice
- Pamučnu vatu ili komad gaze
- Flaster
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta



D. Pripremite i očistite područje injiciranja.



Možete odabrati:

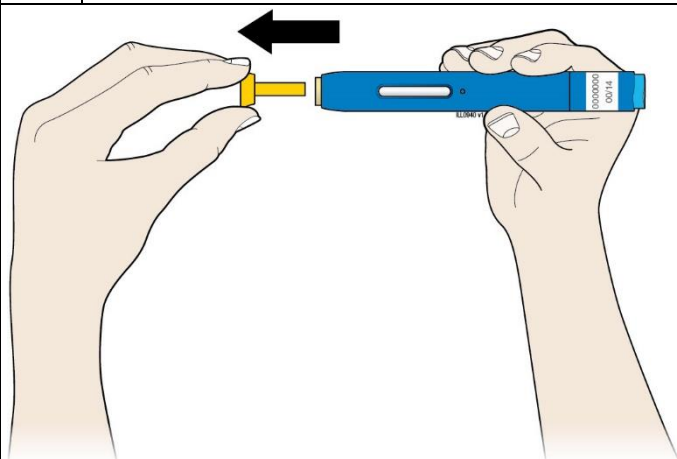
- Bedro
- Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka

Očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom. Pustite da se koža osuši.

- **Nemojte** dodirivati to područje prije injiciranja.
- Ako trebate koristiti isto područje injiciranja, pobrinite se da ne injicirate u isto mjesto kao i prethodni put.
 - **Nemojte** injicirati u područje gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injiciranje u područja s ožiljcima ili strijama.
- Ako imate psorijazu, izbjegavajte injiciranje u uzdignute, zadebljane, crvene i ljuskave dijelove kože ili lezije.

Korak 2: Pripremite se

E. Povucite ravno žuti zatvarač kada ste spremni za injiciranje.

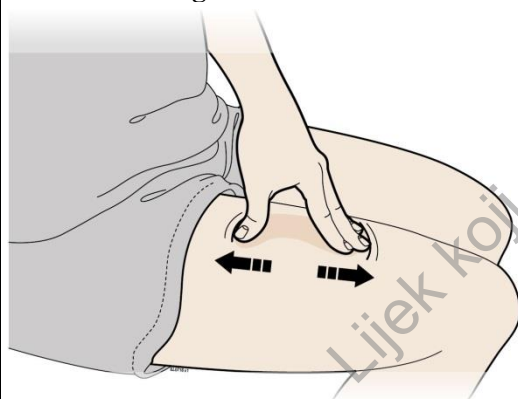


Normalno je vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle ili na žutom sigurnosnom štitniku.

- **Nemojte** okretati ili savijati žuti zatvarač.
- **Nemojte** vraćati žuti zatvarač natrag na napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** uklanjati žuti zatvarač s napunjene brizgalice sve dok niste spremni injicirati.

F. Rastegnite kožu ili uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu.

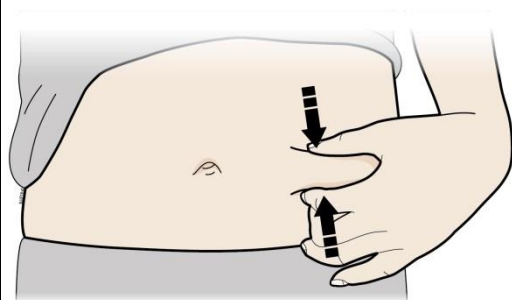
Metoda s rastegnutom kožom



Čvrsto rastegnite kožu tako da pomičete palac i prste u suprotnom smjeru, kako biste dobili oko 5 centimetara široko područje.

ILI

Metoda s uhvaćenim naborom kože:

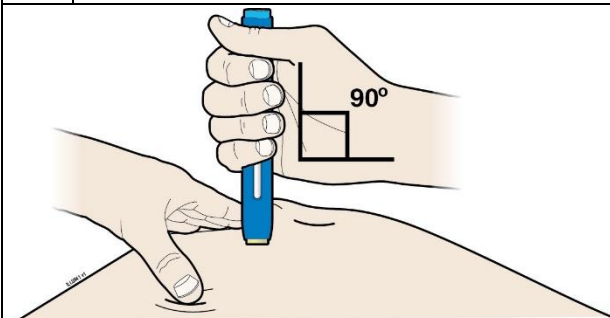


Čvrsto uhvatite nabor kože između palca i ostalih prstiju, kako biste dobili oko 5 centimetara široko područje.

Važno: Važno je držati kožu rastegnutom ili u naboru za vrijeme injiciranja.

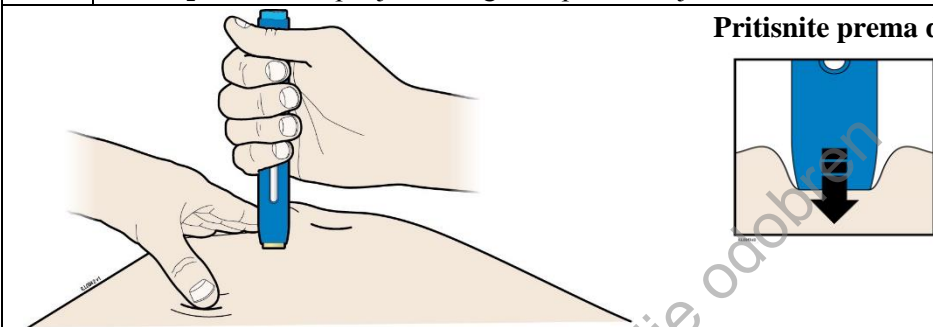
Korak 3: Injiciranje

- G.** Držite kožu rastegnutom ili u naboru. Kada je žuti zatvarač uklonjen, **stavite** napunjenu brizgalicu na kožu pod kutom od 90 stupnjeva.



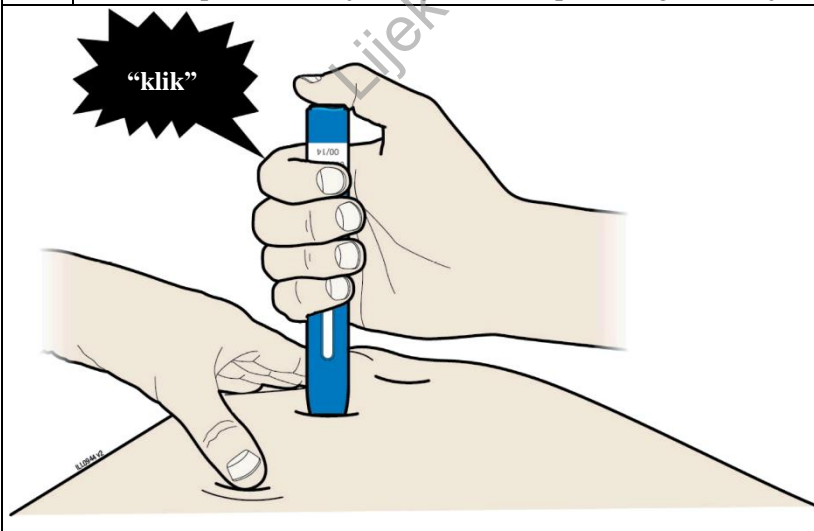
Važno: Nemojte još stiskati plavo dugme za injiciranje.

- H.** Čvrsto **pritisnite** napunjenu brizgalicu prema dolje na kožu, dok se ne prestane micati.

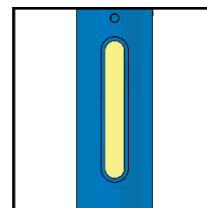
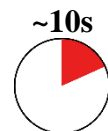
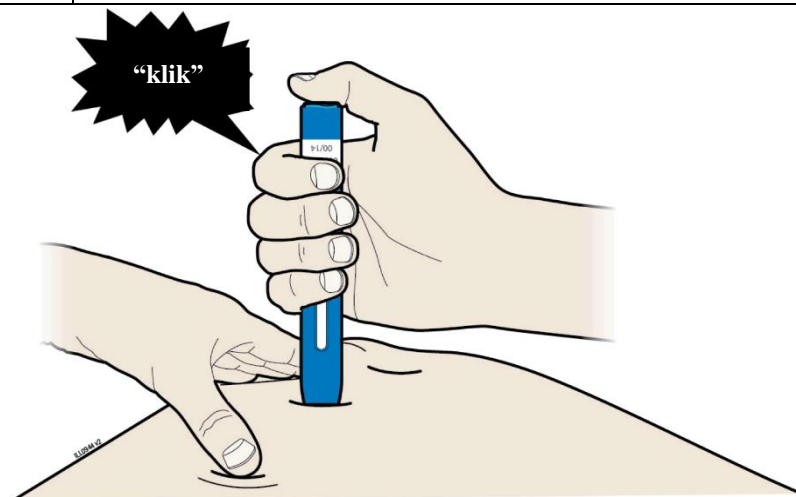


Važno: Morate pritisnuti brizgalicu skroz do kraja, ali nemojte dirati plavo dugme za injiciranje dok god niste spremni na injiciranje.

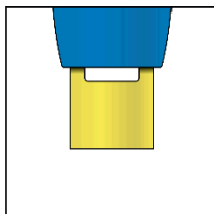
- I.** Kada ste spremni na injiciranje, **stisnite** plavo dugme za injiciranje.



J. Nastavite **potiskivati** brizgalicu na kožu. Injiciranje može potrajati oko 10 sekundi.



Prozorčić postaje žut kada je injiciranje završeno



Napomena: Kada uklonite napunjenu brizgalicu s kože, igla će biti automatski pokrivena.

Važno: Kada uklonite napunjenu brizgalicu, ako prozorčić nije postao žut, ili ako izgleda da injiciranje lijeka još traje, to znači da niste primili punu dozu. Odmah nazovite liječnika.

Korak 4: Završni korak

K. Odložite iskorištenu brizgalicu i žuti zatvarač igle.



- Odložite iskorištenu napunjenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon korištenja. **Nemojte** bacati (odlagati) napunjenu brizgalicu u kućni otpad.
- Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom o pravilnom odlaganju. Možda postoje lokalni propisi o odlaganju.
- **Nemojte** ponovno upotrebljavati iskorištenu napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** reciklirati napunjenu brizgalicu niti spremnik za odlaganje oštih predmeta ili ih bacati u kućni otpad.

Važno: Čuvajte spremnik za odlaganje oštih predmeta daleko od pogleda i dohvata djece.

L.	Pregledajte mjesto injiciranja.
Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. Nemojte trljati mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.	

Lijek koji više nije odobren