

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

SOLYMBIC 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben.
SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben.
SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

SOLYMBIC 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Minden egyadagos előretöltött fecskendő 20 mg adalimumabot tartalmaz 0,4 ml oldatban (50 mg/ml).

SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Minden egyadagos előretöltött fecskendő 40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml oldatban (50 mg/ml).

SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Minden egyadagos előretöltött injekciós toll 40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml oldatban (50 mg/ml).

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

SOLYMBIC 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Oldatos injekció.

SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Oldatos injekció.

Tiszta és színtelen vagy enyhén sárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A SOLYMBIC metotrexáttal együtt adagolva javallott:

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

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

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

Juvenilis idiopathiás arthritis

Enthesitis asszociált arthritis

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

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

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

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

Arthritis psoriatica

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

Psoriasis

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

Gyermekekori plakkos psoriasis

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

A SOLYMBIC aktív közép-súlyos, illetve súlyos hidradenitis suppurativa (acne inversa) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás HS kezelésre.

Crohn-betegség

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

Gyermekekori Crohn-betegség

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

Colitis ulcerosa

A SOLYMBIC felnőttkori, közepesen súlyos - súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésekre, beleértve a kortikoszteroidokat és a 6-merkaptopurint (6-MP) vagy az azatioprint (AZA) vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések orvosi szempontból kontraindikáltak.

Uveitis

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

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

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

Adagolás

Rheumatoid arthritis

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

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

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg-ra való emelésével.

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

Az adagolás megszakítása

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

A SOLYMBIC alkalmazásának 70 napra vagy hosszabb időre történt abbahagyását követő újakezdése ugyanolyan mértékű klinikai választ és hasonló biztonságossági profilt kell, hogy eredményezzen, mint az adagolás megszakítása előtt.

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

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

Az összes fent felsorolt indikációra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül elérhető. Olyan betegeknél, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Psoriasis

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

A kezelésre 16 hét alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

A 16. hét után azoknál a betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak a kezelésre, előnyös lehet az adagolás gyakoriságának heti 40 mg-ra történő növelése. Alaposan mérlegelni kell a heti adagolás előnyeit és kockázatait az olyan betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak az adagolás gyakoriságának növelése után (lásd 5.1 pont). Ha a gyakoribb adagolással elérték a megfelelő választ, a dózis ezután kéthetente 40 mg-ra csökkenthető.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Amennyiben a kezelés megszakad, heti 40 mg SOLYMBIC adása újakezdhető (lásd 5.1 pont).

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

Crohn-betegség

A SOLYMBIC javasolt adagolása közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (a dózis beadható 4 injekcióban egyetlen napon, vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon), a 2. héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a SOLYMBIC alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta panaszok és

tünetek, újratekintendő a SOLYMBIC adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újratekintésével, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

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

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a terápiás hatás, előnyös lehet a SOLYMBIC adagolási gyakoriságát heti 40 mg-ra emelni.

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

Colitis ulcerosa

A SOLYMBIC javasolt adagolása közepesen súlyos - súlyos colitis ulcerosában szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten (a dózis beadható 4 injekcióban egyetlen napon vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon), majd 80 mg a 2. héten. Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcutan injekcióban.

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

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a terápiás hatás, előnyös lehet a SOLYMBIC adagolási gyakoriságát heti 40 mg-ra emelni.

A kezelésre adott klinikai választ általában 2-8 héten belül érik el. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak ennyi idő alatt a terápiára, a SOLYMBIC-kezelés folytatása nem javasolt.

Uveitis

A SOLYMBIC javasolt adagja uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél: a kezdő dózis 80 mg, melyet a kezdő adag beadásától számított egy hét múlva minden második héten beadott 40 mg követ. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az adalimumab-kezelés monoterápiában történő megkezdésével kapcsolatban. A SOLYMBIC-kel való kezelés megkezdhető kortikoszteroiddal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátor szerrel kombinációban. Az együttadott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel a SOLYMBIC-kezelés elkezdése után lehet elkezdni, a klinikai gyakorlatnak megfelelően.

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

Időskorú betegek

Az adagolás megváltoztatása nem szükséges.

Károsodott vese- és/vagy májfunkció

Ezen betegpopulációkban nem állnak rendelkezésre adatok az adalimumabbal kapcsolatban, így dózisra javaslat nem tehető.

Gyermekek és serdülők

A SOLYMBIC csak 20 mg és 40 mg-os előretöltött fecskendő és 40 mg-os előretöltött injekciós toll gyógyszerformában kapható. A SOLYMBIC-ot nem lehetséges olyan gyermekeknek adni, akiknél a teljes 20 mg vagy 40 mg adagnál kevesebbet kellene alkalmazni. Amennyiben eltérő adagolás

szükséges, olyan egyéb rendelkezésre álló adalimumab tartalmú készítményeket kell alkalmazni, amelyek megfelelő mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

Enthesitis asszociált arthritis

A SOLYMBIC ajánlott adagja enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknek 6 éves kortól 24 mg/testfelszín m². A maximális egyszeri adag kéthetente adott 40 mg adalimumab subcutan injekció formájában. Az injekció térfogatát a beteg magassága és testtömege alapján kell meghatározni (1. táblázat).

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

1. táblázat A SOLYMBIC adagja milligrammban (mg) a betegek testmagassága és testtömege alapján enthesitis asszociált arthritis javallatban

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

* A legnagyobb egyszeri adag 40 mg (0,8 ml)

- Nem alkalmazható, a SOLYMBIC csak 20 mg és 40 mg előretöltött fecskendőben és 40 mg előretöltött injekciós tollban érhető el

Gyermeckori plakkos psoriasis

A SOLYMBIC ajánlott adagja 0,8 mg/kg (adagonként legfeljebb 40 mg) subcutan alkalmazva hetente az első két dóziséig, és ezt követően minden második héten. A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt.

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

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

A 4 évesnél idősebb, de 23 kg-nál alacsonyabb vagy 29-46 kg közötti testsúlyú gyermekeket nem lehet ezzel a készítménnyel kezelni. Az adalimumabnak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazott dózist a beteg testtömege alapján választjuk ki (2. táblázat).

2. táblázat A SOLYMBIC dózisa milligrammban (mg) kifejezve a beteg testtömege alapján, gyermekkori psoriasisban

Testtömeg (kg)	Gyermekkori psoriasis adag
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Nem alkalmazható, a SOLYMBIC csak 20 mg és 40 mg előretöltött fecskendőben és 40 mg előretöltött injekciós tollban érhető el.

Gyermekkori Crohn-betegség

Gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő, 40 kg alatti betegek:

A SOLYMBIC ajánlott indukciós kezelési sémája súlyos Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél a 0. héten 40 mg, amit a 2. héten 20 mg követ. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, úgy a 0. héten 80 mg (a dózis 2 injekcióra elosztva egy nap alatt beadható), a 2. héten 40 mg is alkalmazható, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb.

Az indukciós kezelés után a javasolt dózis minden második héten 20 mg subcutan adott injekció. Néhány nem megfelelően reagáló betegnél előnyös lehet a SOLYMBIC adásának gyakoriságát heti 20 mg-ra emelni.

Gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő, legalább 40 kg-os betegek:

A SOLYMBIC ajánlott indukciós kezelési sémája súlyos Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél a 0. héten 80 mg, amit a 2. héten 40 mg követ. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, úgy a 0. héten 160 mg (a dózis 4 injekcióra elosztva egy nap alatt beadható vagy 2-2 injekció adható 2 egymást követő napon), a 2. héten 80 mg is alkalmazható, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb.

Az indukciós kezelés után a javasolt dózis minden második héten 40 mg subcutan adott injekció. Néhány nem megfelelően reagáló betegnél előnyös lehet, ha a SOLYMBIC adásának gyakoriságát heti 40 mg-ra emelik.

A terápia folytatását körültekintően át kell gondolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Az adalimumabnak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekkori hidradenitis suppurativa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 12-17 éves hidradenitis suppurativában szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Az adalimumabnak 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekkori colitis ulcerosa

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

Gyermekkori arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis, beleértve a spondylitis ankylopoeticát

Az adalimumabnak gyermekek esetén, spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Gyermekkori uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 2-17 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A SOLYMBIC subcutan injekció formájában kerül beadásra. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegájékoztatóban található.

Egy 40 mg-os toll és egy 20 mg-os és 40 mg-os előretöltött fecskendő áll rendelkezésre a betegek számára egy teljes 20 mg-os vagy 40 mg-os adag beadásához.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A biológiai gyógyszerek nyomkövethetőségének javítása érdekében a beadott gyógyszer márkanevét és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért a SOLYMBIC-kel való kezelés előtt, alatt és után a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a fertőzéseket illetően, beleértve a tuberculosist is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

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

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

Súlyos fertőzések

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

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

Tuberculosis

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

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

Ha a diagnózis aktív tuberculosis, a SOLYMBIC-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetben nagyon gondosan kell mérlegelni a SOLYMBIC-kezelés kockázat/haszon arányát.

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

Ha látens tuberculosis diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelést meg kell kezdeni a SOLYMBIC alkalmazásának megkezdése előtt.

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

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

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ha a SOLYMBIC-kezelés alatt vagy után a tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) lépnek fel, forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunist fertőzések

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

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan panaszok és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonalis infiltrátumok illetve sokkal vagy

anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a SOLYMBIC adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknél a diagnózis megállapítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

Hepatitis B reaktiválódása

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

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

Neurológiai vonatkozások

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

Allergiás reakciók

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

Száraz természetes gumi

Az előretöltött fecskendő illetve az előretöltött injekciós toll tűvédő kupakja száraz természetes gumit (egy latexszármazékot) tartalmaz, amely allergiás reakciót okozhat.

Immunszuppresszió

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

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

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

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

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T-sejtes lymphoma eseteket észleltek. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. Az adalimumab-kezelés során észlelt hepatosplenikus T-sejtes lymphoma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin SOLYMBIC-kel történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki a SOLYMBIC-kel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

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

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

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

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

Hematológiai reakciók

TNF-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumab kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős

cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben SOLYMBIC-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A SOLYMBIC-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

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

Ajánlott, hogyha lehetséges, a gyermekkorú betegeknél a SOLYMBIC-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

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

Pangásos szívelégtelenség

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

Autoimmun folyamatok

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

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

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

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

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során adalimumabbal kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. SOLYMBIC-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szoros megfigyelés alatt kell tartani és megfelelő módon el kell látni. Az adalimumabbal kezelt arthroplastikán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

Vékonybél-elzáródás

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

Időskorú betegek

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

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek erősen ajánlott a megfelelő fogamzásgátlás a SOLYMBIC-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő legalább öt hónapban.

Terhesség

Az adalimumabbal kapcsolatban korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozóan.

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

A TNF-alfa gátlást okozó hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. A SOLYMBIC alkalmazása nem javasolt terhességben.

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy az adalimumab kiválasztódik-e az anyatejbe illetve, hogy felszívódik-e a tápcsatornából.

Tekintettel arra, hogy a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó SOLYMBIC-kezelést követően legalább öt hónapon keresztül szoptatni nem szabad.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Gyermekkorú betegeknél megfigyelt nemkívánatos hatások

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások vannak szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha valahol máshol a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található.

3. táblázat Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	légúti fertőzések (beleértve az alsó-és a felső légúti fertőzéseket, pneumóniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumóniát is)
	Gyakori	szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotisáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist is), opportunist fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹⁾
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú daganat

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot is), melanoma**
	Ritka	leukaemia ¹⁾
	Nem ismert	hepatosplenicus T-sejtes lymphoma ¹⁾ Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹⁾
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist is), anaemia
	Gyakori	leukocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Ritka	anaphylaxia ¹⁾
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	emelkedett lipidszint
	Gyakori	hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia hyperglykaemia, hypophosphataemia, emelkedett káliumszint, dehydratio
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	fejfájás
	Gyakori	paraesthesiák (beleértve a hypasthesiát is), migraine, ideggyök kompresszió
	Nem gyakori	cerebrovascularis történések ¹⁾ , tremor, neuropathia
	Ritka	sclerosis multiplex, demyelinisációs betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain-Barré-szindróma) ¹⁾
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szem környéki duzzanat
	Nem gyakori	diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	vertigo
	Nem gyakori	süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	tachycardia
	Nem gyakori	myocardialis infarktus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Érbetegségek és tünetek	Ritka	szívéleállítás
	Gyakori	hypertonia, kipirulás, haematoma
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Nem gyakori	aorta aneurysma, arteriás occlusio, thrombophlebitis
	Gyakori	asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	tüdőembólia ¹⁾ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹⁾
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	tüdőfibrosis ¹⁾
	Nagyon gyakori	hasi fájdalom, hányinger és hányás
	Gyakori	gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	pancreatitis, dysphagia, arc-oedema
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Ritka	bélperforatio ¹⁾
	Nagyon gyakori	emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	hepatitis, hepatitis B reaktiválódása ¹⁾ , autoimmun hepatitis ¹⁾
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem ismert	májelégtelenség ¹⁾
	Nagyon gyakori	bőrkiütés (beleértve az exfoliatív bőrkiütést is)
	Gyakori	súlyosbodó, illetve újonnan kialakuló psoriasis (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist) ¹⁾ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az eczemat is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson szindróma ¹⁾ , angiooedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾
	Nem ismert	dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	lupus-szerű szindróma ¹⁾
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	beszűkült vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	az injekció beadási helyén jelentkező reakció (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező erythemát is)
	Gyakori	mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlását is), az autoantitest vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	halláskárosodás

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

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán beszámolókat is beleértve.

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitis

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók

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

Fertőzések

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

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

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

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

Adalimumabbal juvenilis idiopathiás arthritiben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritiben és enthesitis asszociált arthritiben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnnyi expozíciónak kitett 249 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül egy Crohn-betegségben szenvedő betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatban 498,1 betegévnnyi expozíciónak kitett 192 betegnél nem figyeltek meg malignitást. Egy krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 80,0 betegévnnyi expozíciónak kitett 77 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást.

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

E vizsgálatok kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztéses adalimumab vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

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

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

Autoantitestek

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

Hepatobiliaris események

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

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 4–17 éves és enthesitis asszociált arthritisben szenvedő 6–17 éves betegeknek adalimumabbal végzett kontrollos fázis III. vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-nál és a kontroll kezelést kapó betegek 1,3%-ánál az ALT-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett. A legtöbb ALT-szint emelkedés együttdott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 2- < 4 éves betegeknek adalimumabbal végzett kontrollos fázis III. vizsgálatok során nem fordult elő az ALT-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknek adalimumabbal végzett, 4–52 hetes fázis III vizsgálatokban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál, a kontroll kezelést kapó betegek 0,9%-ánál fordult elő.

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

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknek adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, fázis III vizsgálatokban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll kezelést kapó betegek 1,8%-ánál fordult elő.

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

Hidradenitis suppurativában szenvedő betegeknek az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontrollos vizsgálatokban, a 12-16 hetes kontroll periódusban az ALT-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontroll kezelést kapó betegek 0,6%-ánál fordult elő.

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

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

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

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

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiás hatások

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

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

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

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

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

Az RA IV vizsgálatban elsősorban a kezelés biztonságosságát mérték fel 636 betegnél. A résztvevők mind közepesen súlyos-súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves vagy annál idősebb betegek voltak. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezelések metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban 799 felnőtt beteget értékelték. A résztvevők mind közepsúlyos-súlyos, aktív korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt betegek voltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát kombinációban adott 40 mg adalimumab, 40 mg adalimumab monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve rheumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztésű vizsgálatba, amelyben 40 mg adalimumabot alkalmaztak minden 2. héten legfeljebb 10 évig.

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

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló adalimumab-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az RA I, II, és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 4. táblázatban.

4. táblázat ACR válasz placebo-kontrollos vizsgálatokban (Betegek százaléka)

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

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

^b 40 mg adalimumab minden második héten alkalmazva

^c MTX = metotrexát

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

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

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

Az RA IV vizsgálatban, az adalimumabbal és standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20-as választ értek el, mint a placebóval és standard terápiával kezelték ($p < 0,001$).

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

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát kezelésben korábban nem részesült korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát, vagy az adalimumab monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 5. táblázat).

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

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

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

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

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

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

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

Radiológiai válasz

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

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

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

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

^a metotrexát

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

^c rank analízis alapján

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

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is megerősítették és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 7. táblázat).

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

	MTX n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab n = 274 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab /MTX n = 268 (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp pont	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pont	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN pont	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

52, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított total Sharp pont változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) jelentősen magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (rendre 63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát monoterápia eredményével (rendre 37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és adalimumab monoterápiával (rendre 50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

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

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészség felmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és jól kontrollált vizsgálatban megvizsgálták az egészség-függő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health

Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

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

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

Enthesitis asszociált arthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak vizsgálatban értékelték, amelyet 46 olyan beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6–17 év), akik közepesen súlyos enthesitis asszociált arthritisben szenvedtek. A betegek vagy 24 mg/testfelszín m^2 , kéthetente legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak 12 hétig. A kettős-vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m^2 , kéthetente legfeljebb 40 mg subcutan adalimumabot kaptak további 192 hétig. Az elsődleges végpont a kiindulási értékek és a 12. heti értékek közötti százalékos változás volt az aktív arthritises ízületek számában (ahol a duzzanatot nem az ízületi deformitás okozza vagy olyan ízület, amelynek mozgása korlátozott és fájdalmas és/vagy duzzadt). Az elsődleges végpont teljesült, az adalimumab-csoportban az átlagos százalékos csökkenés -62,6% (medián százalékos változás -88,9%) volt, a placebo-csoportban pedig -11,6% (medián százalékos változás -50,0%) volt. Az aktív arthritises ízületek számának javulása az adalimumab-csoportban 31 betegből a vizsgálatban maradó 26-nál (84%) megmaradt a nyílt szakaszban a 156. hétig. Bár statisztikailag nem szignifikáns, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok tekintetében is, pl. az enthesitis által érintett részek számában, az érzékeny ízületek számában, a duzzadt ízületek számában, a pediátriai ACR 50 válaszbán és a pediátriai ACR 70 válaszbán.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

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

Egy 315 betegen végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (AS I) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek körében, a placebóval kezeltékhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (8. táblázat).

8. táblázat Hatásossági válaszarányok a placebo-kontrollos AS vizsgálatban – I. vizsgálat, Jelek és tünetek csökkenése

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

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

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

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

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

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

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

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

A vizsgálat megkezdésekor 33 beteg (18%) kapott egyidejűleg betegségmódosító reumaellenes szert és 146 beteg (79%) kapott NSAID kezelést. A kettős-vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázis követte, amely során további 144 héten keresztül a betegek kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak subcutan. A 12 heti eredmények alapján az aktív, röntgeneltérést nem mutató axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek panaszai és tünetei statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek esetében, összehasonlítva a placebót kapó betegekkel (9. táblázat).

9. táblázat Hatásossági válaszarányok a placebo-kontrollos axiális spondyloarthritis (SpA) vizsgálatban

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

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

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

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

^d Átlag változás a kezdeti értékektől

^e n = 91 placebo és n = 87 adalimumab

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

^g n = 73 placebo és n = 70 adalimumab

^h Spondylitis Ankylopoetica Kanadai Kutató Konzorcium

ⁱ n = 84 placebo és adalimumab

^j n = 82 placebo és n = 85 adalimumab

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

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

A gyulladás gátlása

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

Életminőség és fizikai aktivitás

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

Arthritis psoriatica

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

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

10. táblázat ACR válasz placebo-kontrollált arthritis psoriaticában (betegek százaléka)

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

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

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

N/A nem értelmezhető

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

Az arthritis psoriaticában folytatott vizsgálatokban radiológiai változásokat értékelték. A kézfejről, a csuklóról és a lábfejről röntgenfelvételeket készítettek a vizsgálat kezdetekor, majd a kettős-vak szakasz 24. hetében, amikor a betegek vagy adalimumabot, vagy placebót kaptak, és a 48. héten, amikor minden beteg nyílt elrendezésben adalimumabot kapott. A kiértékeléshez distalis interphalangealis ízületeket magában foglaló módosított teljes Sharp pontértéket (modified Total Sharp Score – mTSS) használtak, amely nem azonos a rheumatoid arthritisben használt teljes Sharp pontértékkel (TSS).

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

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

Psoriasis

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

A Psoriasis I. (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú adalimumabot kaptak, amelyet egy héttel a

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

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

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

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 11. és 12. táblázat).

11. táblázat Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat - Hatékonysági eredmények a 16. héten

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

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

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

12. táblázat Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat - Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg minden második héten N = 108 n (%)
$\geq$ 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: tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab versus placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab versus metotrexát

^c $p < 0,01$ adalimumab versus placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab versus metotrexát

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő kontroll elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte,

amely a kiindulási értékhez képest $< \text{PASI } 50$ választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknek észlelt 5%-kal szemben ($p < 0,001$). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

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

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

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

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

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze placeboval 72 betegnél, akik középsúlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebo vagy 80 mg adalimumab kezdődózsit kaptak, amelyet 40 mg adalimumab követett minden második héten (egy héttel a kezdődózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tisztá” vagy „majdnem tiszta” PGA pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebo kapó betegekhez képest (4,3%) [$p = 0,014$].

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placeboval hasonlították össze 217 felnőtt, középsúlyos-súlyos köröm psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózsit követően kéthetenként 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebo kezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab kezelés követett további 26 héten át. A köröm psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 13. táblázat). Az adalimumab psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőr-érintettség mellett ($\text{BSA} \geq 10\%$ (a betegek 60%-a) és $\text{BSA} < 10\%$ és $\geq 5\%$ (a betegek 40%-a)) igazolták.

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

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

^a $p < 0,001$; adalimumab versus placebo

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

Gyermekekori plakkos psoriasis

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

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

14. táblázat: Gyermekekori plakkos psoriasis - Hatásossági eredmények a 16. héten

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

^a MTX = metotrexát

^b $p = 0,027$, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c $p = 0,083$, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

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

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

Hidradenitis suppurativa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos–súlyos aktivitású hidradenitis suppuratívában (HS) szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálattal, akik egy 3 hónapos szisztémás antibiotikum kezelést nem toleráltak, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS-I és HS-II-es betegeknek legalább 3 tályoggal vagy gyulladásos csomóval járó Hurley Stage II vagy Hurley Stage III stádiumú betegségük volt.

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

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

A HS-I és HS-II vizsgálatban résztvevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, meghosszabbított vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Az átlagos expozíció a teljes, adalimumabbal kezelt populációban 762 nap volt. A 3 vizsgálat alatt a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használtak naponta.

Klinikai válasz

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

A 12. héten jelentősen nagyobb volt az aránya azoknak az adalimumabbal kezelt betegeknél a placebót kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS-II vizsgálatban résztvevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztaltak klinikailag jelentős csökkenést a HS-sel összefüggő bőrfájdalomban (lásd 15. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

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

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

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

^a Az összes randomizált betegnél

^b Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke ≥ 3 a 0–10-ig terjedő Numerikus Skála alapján: 0 = bőrfájdalom mentes, 10 = olyan súlyos bőrfájdalom, amit csak el lehet képzelni

A minden héten 40 mg adalimumab adagolásán alapuló kezelés jelentősen lecsökkentette a tályogok és váladékozó fistulák romlásának kockázatát. A HS-I és HS-II vizsgálat első 12 hetében megközelítőleg kétszer annyi, a placebo csoportba tartozó betegnél tapasztaltak romló tályogokat (23,0% versus 11,4%), és váladékozó fistulákat (30,0% versus 13,9%), mint az adalimumab csoport betegeinél.

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

Azoknál a betegeknél, akik a 12. héten legalább részlegesen reagáltak a heti 40 mg adalimumabra, a 36. hétre a HiSCR arány magasabb volt azoknál, akik hetente folytatták az adalimumab alkalmazását, mint azoknál, akiknél az adagolás gyakorisága kéthetenkéntire csökkent, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 16. táblázat).

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

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

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

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

Azoknál a betegeknél, akik legalább részlegesen reagáltak a 12. héten, és akik folyamatos heti adalimumab terápiát kaptak, a HiSCR arány a 48. héten 68,3%, a 96. héten pedig 65,1% volt. A heti 40 mg adalimumabbal történő hosszabb távú kezelés során a 96. hétig nem azonosítottak új, biztonságossági eseményt.

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

Crohn-betegség

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát több mint 1500, közepesen súlyos–súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index–Crohn-betegség aktivitási index]

≥ 220 – ≤ 450) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

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

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

A 17. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

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

	CD I vizsgálat: Infliximab-naív betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854 betegen) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 18. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF-antagonista expozíciótól.

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

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

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

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

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

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül

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

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

Életminőség

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

Gyermekeknél Crohn-betegség

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

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

A 4. héten a betegeket testtömegük alapján alacsony dózisu vagy standard dózisu fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (19. táblázat).

19. táblázat Fenntartó kezelési séma

Beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg minden második héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	20 mg minden második héten	40 mg minden második héten

Hatásossági eredmények

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

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 20. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 21. táblázat tartalmazza.

20. táblázat Gyermekkori CD vizsgálat PCDAI klinikai remisszió és válasz

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

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

21. táblázat Gyermekkori CD vizsgálat, kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula remisszió

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

¹ p érték standard dózis versus az alacsony dózis összehasonlítása esetén

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

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

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

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

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

Colitis ulcerosa

Az adalimumab többszörös adagjának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közepesen súlyosan–súlyosan aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél (Mayo pontszám 6–12, endoszkópos alpontszám 2–3) randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatokban.

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

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

A 160/80 mg indukciós adalimumab-kezelésben részesülő betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékban mutattak klinikai remissziót a 8. héten a placebohoz képest az UC-I vizsgálatban (sorrendben 18%, illetve 9%, $p = 0,031$) és az UC-II vizsgálatban (sorrendben 17%, illetve 9%, $p = 0,019$). Az UC-II vizsgálatban azok közül az adalimumabbal kezelt betegek közül, akik a 8. héten remisszióban voltak, az 52. héten 21/41 (51%) volt remisszióban.

Az UC-II vizsgálatban résztvevő teljes betegpopuláció eredményeit a 22. táblázat mutatja.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hospitalizációs arányok

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

Életminőség

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

Uveitis

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

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

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

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

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknel, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 23. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta az adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 1. ábra).

23. táblázat A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

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

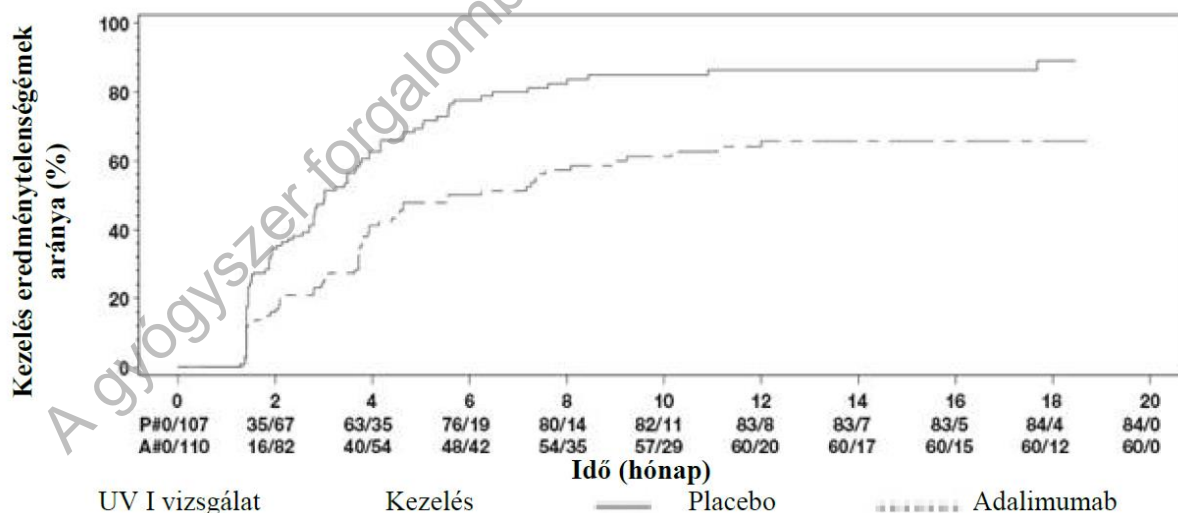
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzorálták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

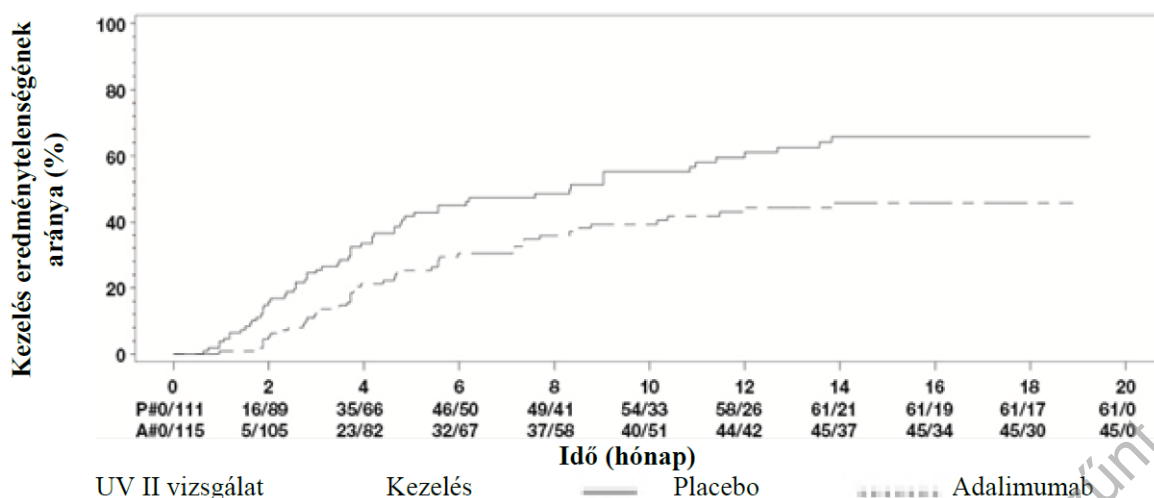
^a Az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve.

^b Log-rang próbából meghatározott 2-oldalas p érték.

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

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





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

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

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

Életminőség

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

Immunogenitás

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

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

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

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

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

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazma-koncentráció átlagértéke 5 µg/ml volt a kéthetenként 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

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

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

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

Közepesen súlyos–súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekkorú betegeknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban standard dózisú (40/20 mg minden második héten) vagy alacsony dózisú (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag ($\pm$ SD) maradék szérumban adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ µg/ml volt a 40 kg-os,

vagy annál nagyobb testtömegű betegeknel (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknel (80/40 mg) ez az érték $10,6 \pm 6,1$ µg/ml volt.

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

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

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

Elimináció

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

Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tömény ecetsav
Szacharóz
Poliszorbát 80
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

SOLYMBIC 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

0,4 ml oldat előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) brómbutil gumi tömítéses dugattyúval és tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel (termoplasztikus elasztomer). Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz természetes gumit (egy latexszármazékot) tartalmaz (lásd 4.4 pont).

Egy darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás.

SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

0,8 ml oldat előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) brómbutil gumi tömítéses dugattyúval és tűvédővel ellátott rozsdamentes acél tűvel (termoplasztikus elasztomer). Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz természetes gumit (egy latexszármazékot) tartalmaz (lásd 4.4 pont).

Egy, kettő, négy vagy hat darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

0,8 ml injekciós oldat beteg által alkalmazott előretöltött injekciós tollban (I. típusú üveg). A toll egyszeri felhasználású, eldobható, kézi működtetésű, mechanikus injekciós eszköz. Az előretöltött injekciós toll tűvédője száraz természetes gumit (egy latexszármazékot) tartalmaz (lásd 4.4 pont).

Egy, kettő, négy vagy hat darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Részletes használati útmutató a betegtájékoztatóban található.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

SOLYMBIC 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/16/1163/001 – 1 db-os csomagolás

SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/16/1163/002 – 1 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/003 – 2 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/004 – 4 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/005 – 6 db-os csomagolás

SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/16/1163/006 – 1 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/007 – 2 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/008 – 4 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/009 – 6 db-os csomagolás

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. március 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

- Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

• **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Solymbic piacra kerülése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja minden tagállamban a Nemzeti Hatósággal együtt egyetért az oktatási programok tartalmát és formáját illetően, beleértve a kommunikációs csatornákat, az elosztás módjait és a program egyéb szempontjait.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden egyes tagállamban, ahol a Solymbic-ot forgalmazzák, minden egészségügyi szakember, aki felírhatja a Solymbic-ot a következő oktatócsomagot megkapja:

- orvosoknak szóló oktatóanyag.
- beteginformációs csomag.

Az **orvosoknak szóló oktatóanyag**nak tartalmaznia kell:

- az Alkalmazási előírást.
- az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót.
- a Betegkézenléti Kártyát.

Az **egészségügyi szakembereknek szóló útmutató**nak a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- lényeges információkat a biztonságossági aggályokról súlyos fertőzésekkel, szepszissel, tuberkulózissal és opportunist fertőzésekkel kapcsolatban; pangásos szívelégtelenségről; demyelinizációs betegségről; a kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedésekkel megcélzandó malignus betegségekről (pl. komolyság, súlyosság, gyakoriság, a bekövetkezésig eltelő idő, a nemkívánatos esemény visszafordíthatósága, amennyiben értelmezhető).

A **Betegkézenléti Kártya**nak a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- figyelmeztető üzenetet a beteget bármikor kezelő egészségügyi szakembereknek, beleértve a vészhelyzeteket is, hogy a beteg Solymbic-ot használ.
- a Solymbic kezelés megnövelheti a súlyos fertőzések, szepszis, tuberkulózis és opportunist fertőzések; pangásos szívelégtelenség; demyelinizációs betegség és egyéb malignus betegségek kialakulását.
- a biztonságossági aggályra utaló jeleket és tüneteket, és hogy mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni.
- a készítményt felíró orvos elérhetőségeit.

A **beteginformációs csomag**nak tartalmaznia kell:

- a Betegtájékoztatót.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

SOLYMBIC 20 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecsekendő 20 mg adalimumabot tartalmaz 0,4 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 darab előretöltött fecsekendő.

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

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Latexet tartalmaz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Nem szabad felrázni!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1163/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

SOLYMBIC 20 mg fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

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

SOLYMBIC 20 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecsekendő 40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 darab előretöltött fecsekendő.

2 darab előretöltött fecsekendő.

4 darab előretöltött fecsekendő.

6 darab előretöltött fecsekendő.

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

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Latexet tartalmaz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Nem szabad felrázni!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1163/002 1 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/003 2 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/004 4 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/005 6 db-os csomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

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

SOLYMBIC 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött injekciós toll 40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 darab SureClick előretöltött injekciós toll.

2 darab SureClick előretöltött injekciós toll.

4 darab SureClick előretöltött injekciós toll.

6 darab SureClick előretöltött injekciós toll.

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

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Latexet tartalmaz. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Nem szabad felrázni!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1163/006 1 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/007 2 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/008 4 db-os csomagolás

EU/1/16/1163/009 6 db-os csomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg toll

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

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

SOLYMBIC 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

SOLYMBIC 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

A SOLYMBIC hatóanyaga az adalimumab, egy szelektív immunszuppresszáns anyag.

A SOLYMBIC a reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis), 6-17 éves kor közötti gyermekeknél jelentkező, az inak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritis), a csigolyák összezsugorodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika), spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis), pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritis pszoriatika), pikkelysömör (pszoriázis), hidradenitisz szuppuratíva, gyermekkori pszoriázis (23–28 kg közötti, vagy 47 kg illetve annál nagyobb testtömegű betegek), felnőtteknél és gyermekeknél a Crohn-betegség, a nem fertőzőes eredetű, kifelégyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza), és a nem fertőzőes eredetű, a szemfeneket érintő szemgyulladás (uveitisz) kezelésére szolgál. A gyógyszer csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait. A készítmény hatóanyaga az adalimumab, sejtkultúrában előállított emberi monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek felismerik és kötődnek bizonyos egyéb fehérjékhez.

Az adalimumab így egy speciális fehérjéhez (tumor nekrozis faktor vagy TNF α) kötődik, amely gyulladásos megbetegedésekben, mint reumatoid arthritisben, entezitisszel társult arthritisben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritis), arthritis pszoriatikában, pikkelysömörben, hidradenitisz

szuppuratívában, Crohn-betegségben, kolitisz ulcerózában és nem fertőzőes eredetű, a szemfeneket érintő szemgyulladás esetében (uveitisz) megnövekedett mennyiségben van jelen.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A SOLYMBIC alkalmazható a felnőttkori reumatoid artritisz kezelésére. Ha Ön közép súlyos, vagy súlyos aktív reumatoid artritiszben szenved, először egyéb betegséget módosító gyógyszereket, például metotrexátot kaphat. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor a reumatoid artritisz kezelésére SOLYMBIC-ot fog kapni.

A SOLYMBIC-ot használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

A SOLYMBIC lassítja az ízületekben a betegség által okozott porc és csontkárosodást, valamint javítja a fizikai funkciót.

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

Entezitisszel társult artritisz

Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás, az ízületek gyulladásos betegsége.

A SOLYMBIC alkalmazható 6–17 éves korban az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult artritisz) kezelésére. Gyermek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket, például metotrexátot kaphat. Ha gyermeke nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor az entezitisszel társult artritisz kezelésére SOLYMBIC-ot fog kapni.

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

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

A SOLYMBIC alkalmazható felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgenelvértést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz) kezelésére. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgenelvértést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése érdekében SOLYMBIC-ot fog kapni.

Arthritisz pszoriatika

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

A SOLYMBIC alkalmazható a felnőttkori arthritisz pszoriatika kezelésére. A SOLYMBIC lassítja az ízületekben a betegség által okozott porc és csontkárosodást, valamint javítja a fizikai funkciót.

Plakkos pikkelysömör (pszoriázis) felnőtteknél és gyermekeknél

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

A SOLYMBIC alkalmazható közepesen súlyos-súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő felnőtteknél. A SOLYMBIC szintén alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, 23–28 kg közötti vagy 47 kg illetve annál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Hidradenitisz szuppuratíva

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

A SOLYMBIC hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazható. A SOLYMBIC csökkenti a csomók és tályogok számát és a fájdalmat, mely gyakran jár együtt a betegséggel.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata.

A SOLYMBIC alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése érdekében SOLYMBIC-ot fog kapni.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A SOLYMBIC alkalmazható felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése érdekében SOLYMBIC-ot fog kapni.

Nem fertőzőes eredetű, a szemfeneket érintő szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti. A SOLYMBIC alkalmazható felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfeneket érinti. A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótérben mozognak) jelenlétéhez vezet. A SOLYMBIC ezt a gyulladást csökkenti.

2. Tudnivalók a SOLYMBIC alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a SOLYMBIC-ot:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A SOLYMBIC alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- Ha allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne adjon be több SOLYMBIC-ot és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.
- A SOLYMBIC alkalmazása előtt, ha fertőzésben szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- SOLYMBIC-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élőködők vagy baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunist fertőzések és a szepszis, melyek ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a SOLYMBIC-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.
- Adalimumabbal kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a SOLYMBIC-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A Betegkészenlet Kártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott. Ha a tuberkulózis tünetei (hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis helyi, járványos betegségként előfordulnak.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha kórelőzményében visszatérő fertőzés, vagy egyéb olyan állapot szerepel, ami a fertőzések lehetőségét fokozza.
- Figyelmeztesse kezelőorvosát arra, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV)-hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A SOLYMBIC a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.
- Ha Ön 65 évnél idősebb, a SOLYMBIC-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A SOLYMBIC-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.
- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa orvosát, hogy SOLYMBIC-kezelésben részesül. Orvosa a SOLYMBIC-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.
- Ha az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával (demielinizációval) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél (mint amilyen a szklerózis multiplex), kezelőorvosa dönti el, hogy a SOLYMBIC-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

- SOLYMBIC alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak. Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával. Ajánlott, hogy – ha lehetséges –, a gyermekeknek a SOLYMBIC-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján. Ha a terhessége alatt SOLYMBIC-ot kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt SOLYMBIC-ot kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.
- Enyhe szívelégtelenség esetén, a SOLYMBIC-kezelés során a szívelégtelenség állapotát kezelőorvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje kezelőorvosával.
- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha csillapíthatatlan láza van, véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.
- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő gyermekkorú és felnőtt betegeknek bizonyos daganatfajta jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (egy nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (egy csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki. Amennyiben SOLYMBIC-ot kap, a limfóma, a leukémia, vagy más daganatok kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt néhány betegnél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezeltek. Közölje orvosával, ha a SOLYMBIC-kel egyidejűleg azatioprinnel vagy 6-merkaptopurinnal is kezeltek. Ezen kívül, nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, másfajta TNF-antagonistával kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Az előretöltött fecskendő tűvédő kupakja száraz természetes gumiból (latexszármazékból) készült, amely allergiás reakciót okozhat.

A gyógyszer követhetőségének javítása érdekében kezelőorvosa vagy gyógyszerésze a kapott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát feljegyzi a betegkartonra. Ön is feljegyezheti ezeket az adatokat arra az esetre, ha a jövőben erre az információra szüksége lenne.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a SOLYMBIC alkalmazásának megkezdése előtt.
- Ne alkalmazza a 20 mg-os vagy a 40 mg-os előretöltött fecskendőt, ha a javasolt adagolás eltér a 20 mg-tól vagy a 40 mg-tól.

Egyéb gyógyszerek és a SOLYMBIC

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

A SOLYMBIC együtt alkalmazható metotrexáttal vagy más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció), szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-ket).

SOLYMBIC-kel kezelték nem kaphatnak anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

A SOLYMBIC terhességben kifejtett hatása nem ismert, így a SOLYMBIC alkalmazása terhességben nem javasolt. Indokolt a terhesség megelőzése és megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a SOLYMBIC-kel történő kezelés során és a SOLYMBIC-kel történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig. Amennyiben teherbe esik, beszéljen kezelőorvosával.

A SOLYMBIC anyatejbe történő kiválasztása nem ismert.

Ha Ön szoptató anyja, a szoptatást SOLYMBIC-kel történő kezelés során és a SOLYMBIC-kel történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig abba kell hagynia. Ha a terhessége alatt SOLYMBIC-ot kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt SOLYMBIC-ot kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna (további információért lásd a védőoltásokról szóló részt).

Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A SOLYMBIC csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A SOLYMBIC alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A SOLYMBIC nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a SOLYMBIC-ot?

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

Reumatoid arthritisben, artritisz pszoriaticában, spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) szenvedő felnőttek

A SOLYMBIC-ot a bőr alá (szubkután) kell beadni. A készítmény szokásos adagja reumatoid arthritisben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritisben) és pszoriázisos arthritisben szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetenként egy adagban alkalmazva.

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

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

Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő gyermekek

Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő 6-17 éves gyermekek számára a SOLYMBIC ajánlott adagja a gyermek magasságától és testtömegétől függ. Gyermekeének kezelőorvosa meg fogja mondani az alkalmazandó megfelelő dózist.

Pikkelysömörben szenvedő felnőttek

A pikkelysömörben szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg, amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve. A SOLYMBIC injekciót az orvos által meghatározott ideig kell alkalmazni. Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa heti 40 mg-ra növelheti az adagolás gyakoriságát.

Pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

A plakkos pszoriázisban szenvedő 4–17 éves korú betegek számára ajánlott SOLYMBIC adag gyermekek testtömegétől függ. A SOLYMBIC-ot csak 23–28 kg közötti, vagy 47 kg illetve annál nagyobb testtömegű betegeknél lehet alkalmazni. Gyermekeének kezelőorvosa meg fogja mondani az alkalmazandó megfelelő dózist.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

A SOLYMBIC szokásos adagolási rendje hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek kezelésére egy 160 mg-os kezdőadag (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon beadva), melyet 2 héttel később egy 80 mg-os adag követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Két héttel később heti 40 mg dózissal folytassa. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegségben a szokásos adagolási rend először 80 mg, majd 2 héttel később 40 mg minden második héten. Ha gyorsabb hatás szükséges, akkor kezelőorvosa 160 mg-ra növelheti a kezdőadagot (ez esetben egy nap alatt négy 40 mg-os injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek 2–2 40 mg-os injekciót), majd két héttel később 80 mg-ot adnak Önnek. A továbbiakban 40 mg SOLYMBIC-ot kap minden második héten. A terápiás hatástól függően kezelőorvosa heti 40 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A szokásos adagolási rend először 40 mg, majd 2 héttel később 20 mg. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermeke kezelőorvosa 80 mg-os kezdőadagot (1 nap alatt két 40 mg-os injekció), majd 2 héttel később 40 mg-os adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg. Függően attól, hogyan reagál a gyermeke, gyermeke kezelőorvosa heti 20 mg-ra is emelheti az adagot.

40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők:

A szokásos adagolási rend először 80 mg, majd 2 héttel később 40 mg. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermeke kezelőorvosa 160 mg-os kezdőadagot (1 nap alatt négy 40 mg-os injekció vagy 2 egymást követő napon 2–2 40 mg-os injekció), majd 2 héttel később 80 mg-os adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Függetlenül attól, hogyan reagál a gyermeke, gyermeke kezelőorvosa heti 40 mg-ra is emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulcerózában a szokásos kezdőadag 160 mg a 0. héten (ezt az adagot egy nap alatt négy 40 mg-os injekcióban, vagy két egymást követő napon 2–2 40 mg-os injekció formájában kaphatja meg), melyet két héttel később 80 mg követ, majd 40 mg minden második héten. A terápiás hatástól függetlenül orvosa heti 40 mg-ra emelheti az adagot.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttek

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

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

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A SOLYMBIC-ot a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

Ha az előírtnál több SOLYMBIC-ot alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a SOLYMBIC-ot, azonnal közölje ezt kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Minden esetben vigye magával ennek a gyógyszernek a külső csomagolását, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a SOLYMBIC-ot

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

Ha idő előtt abbahagyja a SOLYMBIC alkalmazását

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Közölje azonnal orvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:

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

- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

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

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

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

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

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

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

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövetgyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemiszervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- forgó jellegű szédülés;
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;

- vérömleny;
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkütiés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörömök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- vizenyő;
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent sebgyógyulási készség.

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

- opportunist fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképeség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák;
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg;
- melanóma;
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- idegek károsodása;
- szélütés;
- kettőslátás;
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;

- az arc feldagadása;
- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj;
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

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

- leukémia (fehérvérűség, a vértképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain-Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegyesedés);
- bél átlukadása;
- májgyulladás;
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens-Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusz-szerű szindróma.

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

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

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

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

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

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

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

- autoantitestek megjelenése a vérben.

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

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

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

- májelégtelenség.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a SOLYMBIC-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában a SOLYMBIC előretöltött fecskendő legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. Az előretöltött fecskendő fénytől való védelmét biztosítani kell, és meg kell semmisíteni, ha 14 napon belül nem került felhasználásra.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a SOLYMBIC?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab. Minden előretöltött fecskendő 20 mg adalimumabot tartalmaz 0,4 ml oldatban vagy 40 mg adalimumabot 0,8 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: tömény ecetsav, szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

Milyen a SOLYMBIC külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A SOLYMBIC egy tiszta, színtelen vagy enyhén sárga színű oldat.

A csomagolás 1 egyszer használatos 20 mg-os előretöltött fecskendőt tartalmaz (sárga dugattyúrúddal). A csomagolás 1, 2, 4 vagy 6 egyszer használatos 40 mg-os előretöltött fecskendőt tartalmaz (kék dugattyúrúddal).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Írország

Gyártó

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 586 09553

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

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

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, filiaal
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

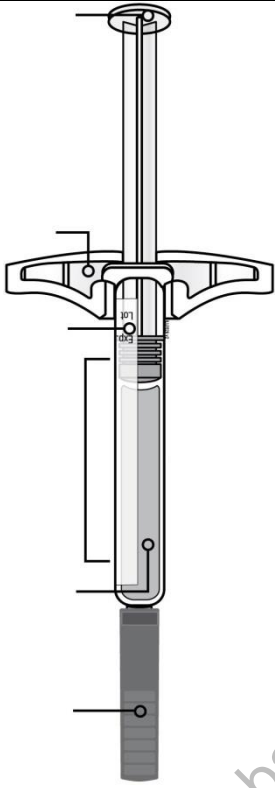
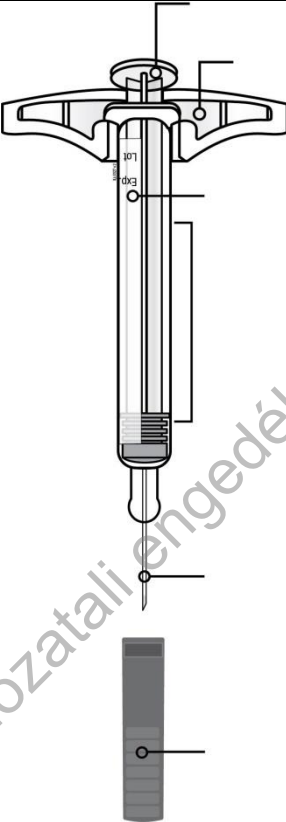
A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Használati utasítás:
 SOLYMBIC egyszer használatos előretöltött fecskendő
 Bőr alá történő beadásra

Az egyes részek ismertetése

Használat előtt	Használat után
Dugattyú Ujj perem Címke és lejárati idő A fecskendő teste Gyógyszer Tűvédő kupak a helyén 	Használt dugattyú Ujj perem Címke és lejárati idő A használt fecskendő teste Használt tű Tűvédő kupak eltávolítva 
Fontos: Tű van benne.	

Fontos

Kérjük, olvassa el ezeket a fontos információkat, mielőtt a SOLYMBIC előretöltött fecskendőt használná:

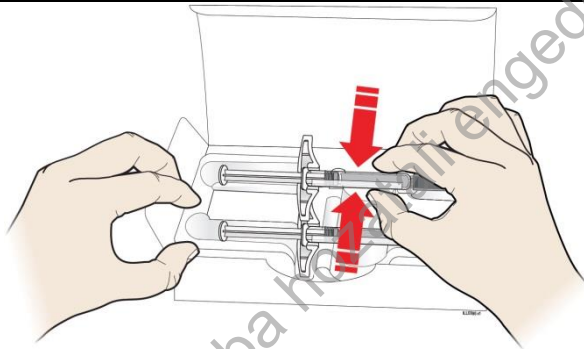
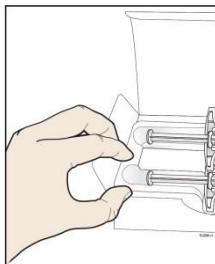
A SOLYMBIC előretöltött fecskendő használata

- Fontos, hogy addig ne próbálja meg beadni az injekciót, amíg be nem tanították Önt vagy gondozóját.
- **Ne** használja fel a SOLYMBIC előretöltött fecskendőt, ha az kemény felületre esett. Előfordulhat ugyanis, hogy a SOLYMBIC előretöltött fecskendő egy része eltört, még akkor is, ha nem látható a törés. Használjon új SOLYMBIC előretöltött fecskendőt.
- A SOLYMBIC előretöltött fecskendő tűvédő kupakja latexet tartalmazó száraz természetes gumi. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha allergiás a latexre.

1. lépés: Előkészítés

A. Vegye ki a megfelelő számú SOLYMBIC előretöltött fecskendőt a csomagolásból.

A fecskendő tálcából történő kivételéhez fogja meg a fecskendő testét.



Itt fogja meg.

Helyezze a hüvelyk- vagy mutató ujját a tálca szélére, hogy az a fecskendő kiemelése során ne mozduljon el.

Az eredeti csomagot tegye vissza a hűtőszekrénybe a benne lévő használatlan fecskendőkkel együtt.

Biztonsági okokból:

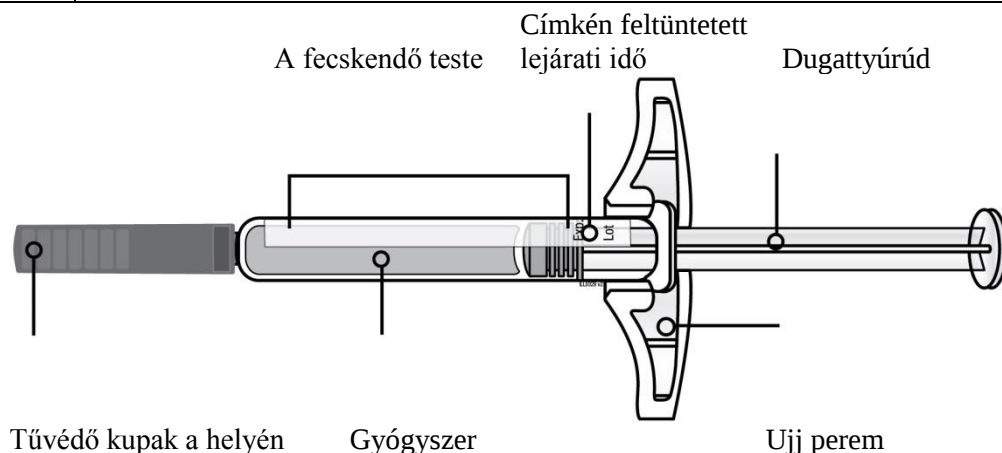
- **Ne** fogja meg a dugattyúrudat.
- **Ne** fogja meg a tűvédő kupakot.
- **Ne** vegye le a tűvédő kupakot csak közvetlenül az injekció beadása előtt.
- **Ne** távolítsa el a peremet. Ez a fecskendő része.

Hogy ne legyen olyan kellemetlen az injekció, az injekció beadása előtt hagyja a fecskendőt szobahőmérsékleten **15-30** percre.

- **Ne** tegye vissza a fecskendőt a hűtőbe, ha az elérte a szobahőmérsékletet.
- **Ne** próbálja melegíteni a fecskendőt hőforrás, például forró víz vagy mikrohullámú sütő használatával.
- **Ne** tegye ki közvetlen napfény hatásának a fecskendőt.
- **Ne** rázza fel a fecskendőt.

Fontos: Az előretöltött fecskendőt mindig a fecskendő testénél fogja meg.

B. Ellenőrizze a SOLYMBIC előretöltött fecskendőt.



A fecskendőt mindig a fecskendő testénél fogja meg.

Győződjön meg róla, hogy a fecskendőben lévő gyógyszer áttetsző és színtelen vagy enyhén sárga színű.

- **Ne** használja a fecskendőt, ha:
 - a gyógyszer zavaros vagy elszíneződött vagy ha pelyheket, részecskéket tartalmaz.
 - bármelyik része repedtnék vagy töröttnek tűnik.
 - a tüvédő kupak hiányzik, vagy nem rögzül szorosan.
 - már elmúlt a címkén feltüntetett lejárati idő.

Minden esetben alkalmazzon új fecskendőt.

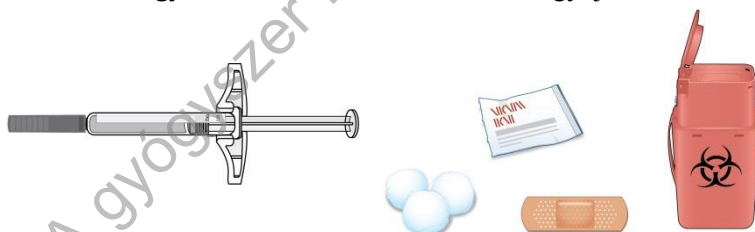
C. Szedje össze az injekció beadásához szükséges valamennyi eszközt.

Szappanos vízzel alaposan mosson kezet.

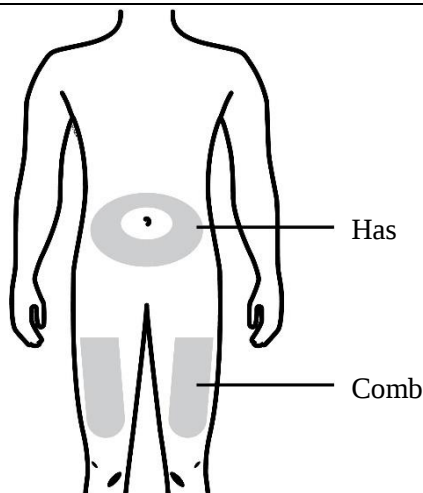
Helyezzen egy új előretöltött fecskendőt egy tiszta, jól megvilágított felületre.

Az alábbi eszközökre is szüksége lesz, mivel ezeket nem tartalmazza a doboz:

- Alkoholos törlőkendő
- Vattacsomó vagy gézlap
- Sebtapasz
- Éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtő



D. Készítse elő és tisztítsa meg az injekció beadási helyét vagy helyeit.



Beadhatja az injekciót:

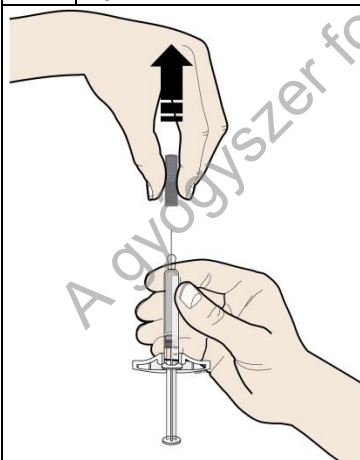
- a combjába
- a hasába, a köldöke körüli 5 cm-es területet kivéve

Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét alkoholos törülközővel. Hagyja bőrét megszáradni.

- Az injekció beadása előtt már **NE** érintse meg ezt a területet.
- Ha ugyanarra a területre akarja beadni az injekciót, ügyeljen arra, hogy ne ugyanazon a ponton szúrja be a tűt, mint legutóbb.
 - **Ne** adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sebes, vörös vagy kemény. Kerülje az injekció beadását olyan helyeken, ahol hegek vagy striák vannak.
- Amennyiben Önnek pikkelysömöre (pszoriázisa) van, ha lehet, ne adja közvetlenül be a készítményt megemelkedett, vastag, vörös vagy hámló bőrfoltba vagy sebbe.

2. lépés: Lásson hozzá

E. Egyenesen, a testétől eltartva húzza le a tűvédő kupakot, amikor készen áll, hogy beadja az injekciót.

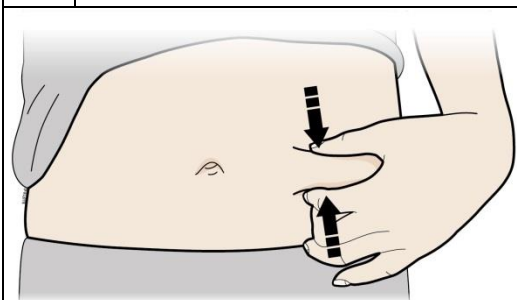


Normális jelenség, ha a tű végén egy folyadékcseppet lát.

- **Ne** csavarja, **ne** hajlítsa meg a tűvédő kupakot.
- **Ne** tegye vissza a tűvédő kupakot a fecskendőre.
- **Ne** távolítsa el a tűvédő kupakot amíg készen nem áll az injekció beadására.

Fontos: Dobja a tűvédő kupakot az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtőbe.

- F.** Ujjjaival emelje redőbe (szorítsa össze) az injekció beadási helyét, hogy kemény területet hozzon létre.

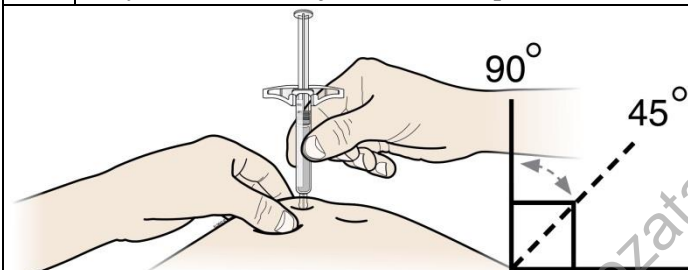


Tartsa erősen a bőrt az ujjai között, körülbelül 5 centiméter széles területet hozva létre így módon.

Fontos: Az injekció beadása alatt tartsa mindvégig összeszorítva a bőrt.

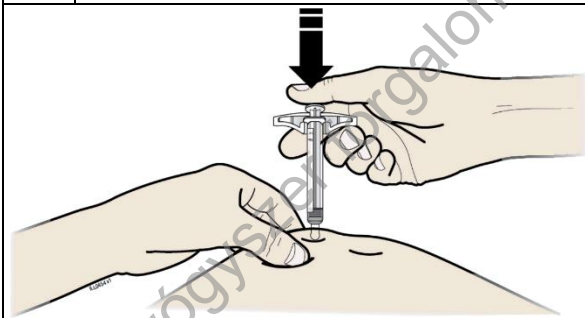
3. lépés: Adja be

- G.** Tartsa redőbe emelve (összeszorítva) a bőrt. 45-90°fokos szögben szúrja be a fecskendőt, melyen már nincs rajta a tűvédő kupak, a bőrbe.

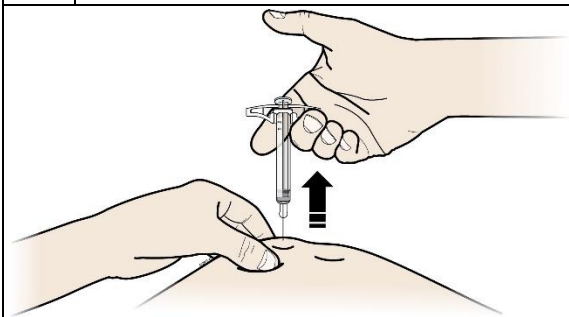


Ne tegye az ujját a dugattyúrúdra miközben beszúrja a tűt.

- H.** Lassan és állandó erővel nyomja be ütközésig a dugattyúrudat.



- I.** Miután befejezte az injekció beadását, vegye el a hüvelykujját, és finoman emelje el a fecskendőt a bőrről.



4. lépés: Befejezés

J. Dobja el a használt fecskendőt és a tűvédő kupakot.



- **Ne** használja újra a használt fecskendőt.
- **Ne** használja a fecskendőben maradt gyógyszert.
- Alkalmazás után azonnal tegye a használt SOLYMBIC előretöltött fecskendőt az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtőbe. **Ne** dobja az előretöltött fecskendőt a háztartási hulladék közé.
- Beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mi a megfelelő módszer a hulladékok kezelésére. Lehetnek helyi irányelvek a hulladékkezelésre vonatkozóan.
- **Ne** használja újra a fecskendőt vagy az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtőt és **ne** dobja azokat a háztartási hulladékok közé.

Fontos: Az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtő gyermekektől elzárva tartandó.

K. Vizsgálja meg az injekció beadási helyét.

Ha vért lát, nyomjon vattacsomót vagy gézlapot az injekció beadási helyére. **Ne** dörzsölje az injekció helyét. Rakjon rá sebtapaszt, ha szükséges.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

SOLYMBIC 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban adalimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

A SOLYMBIC hatóanyaga az adalimumab, egy szelektív immunszuppresszáns anyag.

A SOLYMBIC a reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis), 6-17 éves kor közötti gyermekeknél jelentkező, az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritis), a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika), spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritis), pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritis pszoriatika), pikkelysömör (pszoriázis), hidradenitisz szuppuratíva, gyermekkori pszoriázis (23–28 kg közötti, vagy 47 kg illetve annál nagyobb testtömegű betegek), felnőtteknél és gyermekeknél a Crohn-betegség, a nem fertőzőes eredetű, kifehélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza), és a nem fertőzőes eredetű, a szemfeneket érintő szemgyulladás (uveitisz) kezelésére szolgál. A gyógyszer csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait. A készítmény hatóanyaga az adalimumab, sejt kultúrában előállított emberi monoklonális antitest. A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek felismerik és kötődnek bizonyos egyéb fehérjékhez.

Az adalimumab így egy speciális fehérjéhez (tumor nekrozis faktor vagy TNF α) kötődik, amely gyulladásos megbetegedésekben, mint reumatoid arthritisben, entezitiszel társult arthritisben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritis), arthritisz pszoriatikában, pikkelysömörben, hidradenitisz

szuppuratívában, Crohn-betegségben, kolitisz ulcerózában és nem fertőzőes eredetű, a szemfeneket érintő szemgyulladás esetében (uveitisz) megnövekedett mennyiségben van jelen.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A SOLYMBIC alkalmazható a felnőttkori reumatoid artritisz kezelésére. Ha Ön közép súlyos, vagy súlyos aktív reumatoid artritiszben szenved, először egyéb betegséget módosító gyógyszereket, például metotrexátot kaphat. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor a reumatoid artritisz kezelésére SOLYMBIC-ot fog kapni.

A SOLYMBIC-ot használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát kezelés nélkül is.

A SOLYMBIC lassítja az ízületekben a betegség által okozott porc és csontkárosodást, valamint javítja a fizikai funkciót.

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

Entezitisszel társult artritisz

Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás, az ízületek gyulladásos betegségei.

A SOLYMBIC alkalmazható 6–17 éves korban az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult artritisz) kezelésére. Gyermek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket, például metotrexátot kaphat. Ha gyermeke nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor az entezitisszel társult artritisz kezelésére SOLYMBIC-ot fog kapni.

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

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

A SOLYMBIC alkalmazható felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz) kezelésére. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése érdekében SOLYMBIC-ot fog kapni.

Arthritisz pszoriatika

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

A SOLYMBIC alkalmazható a felnőttkori arthritisz pszoriatika kezelésére. A SOLYMBIC lassítja az ízületekben a betegség által okozott porc és csontkárosodást, valamint javítja a fizikai funkciót.

Plakkos pikkelysömör (pszoriázis) felnőtteknél és gyermekeknél

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

A SOLYMBIC alkalmazható közepesen súlyos-súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő felnőtteknél. A SOLYMBIC szintén alkalmazható súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, 23 – 28 kg közötti vagy 47 kg illetve annál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Hidradenitisz szuppuratíva

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

A SOLYMBIC hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazható. A SOLYMBIC csökkenti a csomók és tályogok számát és a fájdalmat, mely gyakran jár együtt a betegséggel.

Crohn-betegség felnőtteknél és gyermekeknél

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata.

A SOLYMBIC alkalmazható Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és 6 és 17 éves kor közötti gyermekek kezelésére. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor a Crohn-betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése érdekében SOLYMBIC-ot fog kapni.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A SOLYMBIC alkalmazható felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére. Ha kolitisz ulcerózában szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése érdekében SOLYMBIC-ot fog kapni.

Nem fertőzőes eredetű, a szemfeneket érintő szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti. A SOLYMBIC alkalmazható felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfeneket érinti. A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótérben mozognak) jelenlétéhez vezet. A SOLYMBIC ezt a gyulladást csökkenti.

2. Tudnivalók a SOLYMBIC alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a SOLYMBIC-ot:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A SOLYMBIC alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- Ha allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy kiütés, ne adjon be több SOLYMBIC-ot és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.
- A SOLYMBIC alkalmazása előtt, ha fertőzésben szenved, mint hosszantartó vagy helyi fertőzés (pl. lábszárfekély) beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- SOLYMBIC-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik a tuberkulózis, a vírusok, gombák, élőködők vagy baktériumok okozta fertőzések vagy az egyéb opportunist fertőzések és a szepszis, melyek ritkán életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a SOLYMBIC-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.
- Adalimumabbal kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a SOLYMBIC-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A Betegkészenlet Kártyán a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott. Ha a tuberkulózis tünetei (hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések, mint például a histoplaszmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis helyi, járványos betegségként előfordulnak.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha kórelőzményében visszatérő fertőzés, vagy egyéb olyan állapot szerepel, ami a fertőzések lehetőségét fokozza.
- Figyelmeztesse kezelőorvosát arra, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV)-hordozó, netán aktív HBV fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti. Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A SOLYMBIC a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t. Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.
- Ha Ön 65 évnél idősebb, a SOLYMBIC-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A SOLYMBIC-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.
- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa orvosát, hogy SOLYMBIC-kezelésben részesül. Orvosa a SOLYMBIC-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.
- Ha az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával (demielinizációval) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél (mint amilyen a szklerózis multiplex), kezelőorvosa dönti el, hogy a SOLYMBIC-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

- SOLYMBIC alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak. Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával. Ajánlott, hogy – ha lehetséges –, a gyermekeknek a SOLYMBIC-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján. Ha a terhessége alatt SOLYMBIC-ot kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt SOLYMBIC-ot kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.
- Enyhe szívelégtelenség esetén, a SOLYMBIC-kezelés során a szívelégtelenség állapotát kezelőorvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szív problémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (pl. légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje kezelőorvosával.
- Bizonyos betegségekben a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek segítenék a szervezetet a fertőzés elleni küzdelemben, vagy megállítanák a vérzést. Ha csillapíthatatlan láza van, véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést.
- Nagyon ritkán előfordul, hogy az adalimumabot vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő gyermekkorú és felnőtt betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik. A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (egy nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (egy csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki. Amennyiben SOLYMBIC-ot kap, a limfóma, a leukémia, vagy más daganatok kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték adalimumabbal kezelt néhány betegnél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezeltek. Közölje orvosával, ha a SOLYMBIC-kel egyidejűleg azatioprinnel vagy 6-merkaptopurinnal szed. Ezen kívül, nem melanomás bőr rák kialakulását észlelték adalimumabbal kezelt betegeken. Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, másfajta TNF-antagonistával kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Az előretöltött injekciós toll tűvédő kupakja száraz természetes gumiból (latexszármazékból) készült, amely allergiás reakciót okozhat.

A gyógyszer követhetőségének javítása érdekében kezelőorvosa vagy gyógyszerésze a kapott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát feljegyzi a betegkartonra. Ön is feljegyezheti ezeket az adatokat arra az esetre, ha a jövőben erre az információra szüksége lenne.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a SOLYMBIC alkalmazásának megkezdése előtt.
- Ne alkalmazza a 40 mg-os előretöltött injekciós tollat, ha a javasolt adagolás eltér a 40 mg-tól.

Egyéb gyógyszerek és a SOLYMBIC

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

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

SOLYMBIC-kel kezelték nem kaphatnak anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket. Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

A SOLYMBIC terhességben kifejtett hatása nem ismert, így a SOLYMBIC alkalmazása terhességben nem javasolt. Indokolt a terhesség megelőzése és megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a SOLYMBIC-kel történő kezelés során és a SOLYMBIC-kel történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig. Amennyiben teherbe esik, beszéljen kezelőorvosával.

A SOLYMBIC anyatejbe történő kiválasztása nem ismert.

Ha Ön szoptató anya, a szoptatást SOLYMBIC-kel történő kezelés során és a SOLYMBIC-kel történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig abba kell hagynia. Ha a terhessége alatt SOLYMBIC-ot kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt SOLYMBIC-ot kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna (további információért lásd a védőoltásokról szóló részt).

Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A SOLYMBIC csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A SOLYMBIC alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A SOLYMBIC nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a SOLYMBIC-ot?

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

Reumatoid artritiszben, artritisz pszoriaticában, spondilitisz ankilopoetikában vagy spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) szenvedő felnőttek

A SOLYMBIC-ot a bőr alá (szubkután) kell beadni. A készítmény szokásos adagja reumatoid artritiszben, spondilitisz ankilopoetikában, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladásban (axiális spondiloarthritiszben) és pszoriázisos artritiszben szenvedő felnőttek részére 40 mg adalimumab kéthetenként egy adagban alkalmazva.

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

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

Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő gyermekek

Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban szenvedő 6-17 éves gyermekek számára a SOLYMBIC ajánlott adagja a gyermek magasságától és testtömegétől függ. Gyermekeinek kezelőorvosa meg fogja mondani az alkalmazandó megfelelő dózist.

Pikkelysömörben szenvedő felnőttek

A pikkelysömörben szenvedő felnőttek szokásos kezdő adagja 80 mg, amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve. A SOLYMBIC injekciót az orvos által meghatározott ideig kell alkalmazni. Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa heti 40 mg-ra növelheti az adagolás gyakoriságát.

Pszoriázisban szenvedő gyermekek és serdülők

A plakkos pszoriázisban szenvedő 4–17 éves korú betegek számára ajánlott SOLYMBIC adag gyermekek testtömegétől függ. A SOLYMBIC-ot csak 23–28 kg közötti, vagy 47 kg illetve annál nagyobb testtömegű betegeknél lehet alkalmazni. Gyermekeinek kezelőorvosa meg fogja mondani az alkalmazandó megfelelő dózist.

Hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek

A SOLYMBIC szokásos adagolási rendje hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek kezelésére egy 160 mg-os kezdőadag (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon beadva), melyet 2 héttel később egy 80 mg-os adag követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Két héttel később heti 40 mg dózissal folytassa. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegségben szenvedő felnőttek

Crohn-betegségben a szokásos adagolási rend először 80 mg, majd 2 héttel később 40 mg minden második héten. Ha gyorsabb hatás szükséges, akkor kezelőorvosa 160 mg-ra növelheti a kezdőadagot (ez esetben egy nap alatt négy 40 mg-os injekciót kap, vagy két egymást követő napon adnak be Önnek 2-2 40 mg-os injekciót), majd két héttel később 80 mg-ot adnak Önnek. A továbbiakban 40 mg SOLYMBIC-ot kap minden második héten. A terápiás hatástól függően kezelőorvosa heti 40 mg-ra emelheti az adagot.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A szokásos adagolási rend először 40 mg, majd 2 héttel később 20 mg. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermeke kezelőorvosa 80 mg-os kezdőadagot (1 nap alatt két 40 mg-os injekció), majd 2 héttel később 40 mg-os adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg. Függően attól, hogyan reagál a gyermeke, gyermeke kezelőorvosa heti 20 mg-ra is emelheti az adagot.

Ne használja a 40 kg testtömeg alatti Crohn betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a 40 mg-os előretöltött injekciós tollat a 20 mg-os adaghoz. A 20 mg-os oldatos injekció előretöltött fecskendőben használható a 20 mg-os adaghoz.

40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők:

A szokásos adagolási rend először 80 mg, majd 2 héttel később 40 mg. Ha gyorsabb hatásra van szükség, úgy gyermeke kezelőorvosa 160 mg-os kezdőadagot (1 nap alatt négy 40 mg-os injekció vagy 2 egymást követő napon 2-2 40 mg-os injekció), majd 2 héttel később 80 mg-os adagot is felírhat.

Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg. Függően attól, hogyan reagál a gyermeke, gyermeke kezelőorvosa heti 40 mg-ra is emelheti az adagot.

Kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek

Felnőtteknél kolitisz ulcerózában a szokásos kezdőadag 160 mg a 0. héten (ezt az adagot egy nap alatt négy 40 mg-os injekcióban, vagy két egymást követő napon 2-2 40 mg-os injekció formájában kaphatja meg), melyet két héttel később 80 mg követ, majd 40 mg minden második héten. A terápiás hatástól függően orvosa heti 40 mg-ra emelheti az adagot.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladásban (uveitisz) szenvedő felnőttek

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

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

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A SOLYMBIC-ot a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

Ha az előírtnál több SOLYMBIC-ot alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a SOLYMBIC-ot, azonnal közölje ezt kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Minden esetben vigye magával ennek a gyógyszernek a külső csomagolását, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a SOLYMBIC-ot

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

Ha idő előtt abbahagyja a SOLYMBIC alkalmazását

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Közölje azonnal orvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:

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

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

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

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

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

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

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

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövetgyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemiszervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájalmat és a lábfájást is);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;

- forgó jellegű szédülés;
- gyors szívverés érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny;
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrvizsketés;
- viszkető bőrkütés;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- vizenyő;
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent sebgyógyulási készség.

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

- opportunist fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképeség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák;
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg;
- melanóma;
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkezik);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- remegés;
- idegek károsodása;
- szélütés;
- kettőslátás;
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak;
- szívroham;
- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőer falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);

- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;
- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj;
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

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

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (pl. a látóideg gyulladása vagy Guillain-Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívroham;
- tüdőfibrózis (tüdőhegyesedés);
- bél átlukadása;
- májgyulladás;
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens-Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusz-szerű szindróma.

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

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

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

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

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

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

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkeszám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;

- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben.

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

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám.

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

- májelégtelenség.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a SOLYMBIC-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában a SOLYMBIC előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. Az előretöltött injekciós toll fénytől való védelmét biztosítani kell, és meg kell semmisíteni, ha 14 napon belül nem került felhasználásra.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a SOLYMBIC?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab. Minden előretöltött injekciós toll 40 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: tömény ecetsav, szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

Milyen a SOLYMBIC külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A SOLYMBIC egy tiszta, színtelen vagy enyhén sárga színű oldat.

A csomagolás 1, 2, 4 vagy 6 egyszer használatos előretöltött injekciós tollat tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Írország

Gyártó

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 586 09553

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

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

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, filiaal
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Használati utasítás:
Egyszer használatos SOLYMBIC SureClick előretöltött injekciós toll
Bőr alatti alkalmazásra

Az egyes részek ismertetése

Használat előtt	Használat után
Kék indítógomb Lejárat idő Ellenőrző ablak Gyógyszer A sárga kupak a helyén 	Lejárat idő Sárga ellenőrző ablak (az injekciózás befejeződött) Sárga biztonsági tűvédő A sárga kupak eltávolítva 

Fontos: Tú van benne.

Fontos

Kérjük, olvassa el ezeket a fontos információkat, mielőtt a SOLYMBIC előretöltött injekciós tollat használná:

A SOLYMBIC előretöltött injekciós toll használata

- Fontos, hogy addig ne próbálja meg beadni az injekciót, amíg be nem tanították Önt vagy gondozóját.
- **Ne** használja a SOLYMBIC előretöltött injekciós tollat, ha az kemény felületre esett. Előfordulhat ugyanis, hogy a SOLYMBIC előretöltött injekciós toll egy része eltört, még akkor is, ha nem látható a törés. Használjon új SOLYMBIC előretöltött injekciós tollat.
- A SOLYMBIC előretöltött injekciós toll tűvédő kupakja latexet tartalmazó száraz természetes gumi. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha allergiás a latexre.

1. lépés: Előkészítés

A. Vegyen ki egy SOLYMBIC előretöltött injekciós tollat a csomagolásból.

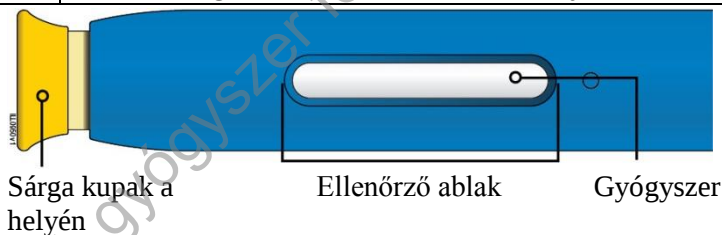
Óvatosan húzza ki egyenesen felfelé a SOLYMBIC előretöltött injekciós tollat a dobozból.

Az eredeti csomagot tegye vissza a hűtőszekrénybe a benne lévő használatlan előretöltött injekciós tollakkal együtt.

Hogy ne legyen olyan kellemetlen az injekció, az injekció beadása előtt hagyja az előretöltött injekciós tollat szobahőmérsékleten **15-30** percig.

- **Ne** tegye vissza az előretöltött injekciós tollat a hűtőbe, ha az elérte a szobahőmérsékletet.
- **Ne** próbálja meg melegíteni az előretöltött injekciós tollat hőforrás, például forró víz vagy mikrohullámú sütő használatával.
- **Ne** rázza fel az előretöltött injekciós tollat.
- **Ne** vegye még le a sárga kupakot az előretöltött injekciós tollról.

B. Tekintse meg a SOLYMBIC előretöltött injekciós tollat.



Győződjön meg arról, hogy az ellenőrző ablakban látható gyógyszer tiszta, színtelen vagy legfeljebb halványsárga színű.

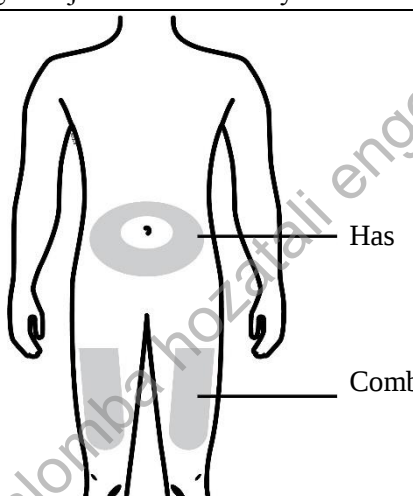
- **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha:
 - a gyógyszer zavaros vagy elszíneződött, illetve ha pelyheket vagy szemcséket tartalmaz.
 - bármelyik része repedtnak vagy töröttnek látszik.
 - az előretöltött injekciós tollat kemény felületre ejtették.
 - a sárga kupak hiányzik, vagy nem rögzül szorosan.
 - már elmúlt a címkén feltüntetett lejárati idő.

Ezekben az esetekben használjon új előretöltött injekciós tollat.

C.	Készítse össze az injekciózáshoz szükséges valamennyi eszközt. Szappanos vízzel alaposan mosson kezet. Helyezze az előretöltött injekciós tollat egy tiszta, jól megvilágított munkafelületre. Az alábbi eszközökre is szüksége lesz, mivel ezeket nem tartalmazza a doboz: • Alkoholos törlőkendő • Vattacsomó vagy gézlap • Sebtapasz • Éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtő
-----------	--



D.	Készítse elő és tisztítsa meg az injekció beadási helyét.
-----------	--



Beadhatja az injekciót:

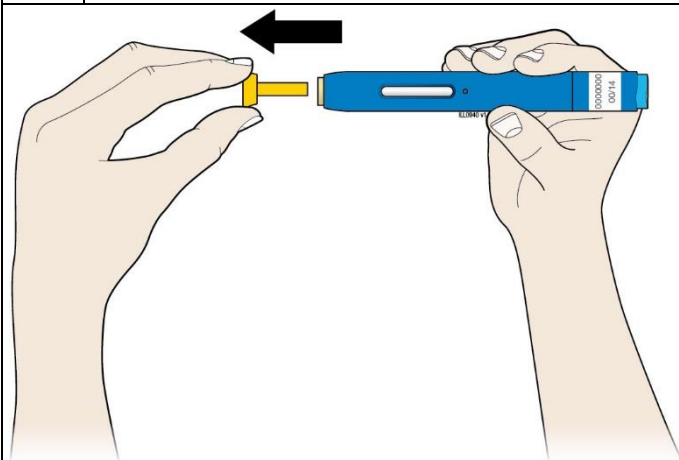
- A combjába
- A hasába, a köldöke körüli 5 cm-es területet kivéve

Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét alkoholos törlőkendővel. Hagyja megszáradni bőrét.

- Az injekció beadása előtt már **ne** érintse meg ezt a területet.
- Ha ugyanarra a területre akarja beadni az injekciót, ügyeljen arra, hogy ne ugyanazon a ponton szúrja be a tűt, mint legutóbb.
- **Ne** válasszon olyan területet, ahol a bőr érzékeny, sebes, vörös vagy kemény. Kerülje az injekció beadását olyan helyeken, ahol hegek vagy striák vannak.
- Amennyiben Önnek pikkelysömöre (pszoriázisa) van, ha lehet, ne adja közvetlenül be a készítményt megemelkedett, vastag, vörös vagy hámló bőrfoltba vagy sebbe.

2. lépés: Lászon hozzá

E. Húzza le egyenesen a sárga kupakot, amikor készen áll, hogy beadja az injekciót.

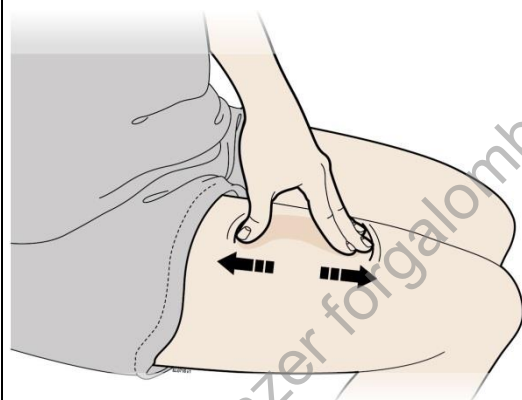


Normális jelenség, ha a tű vagy a sárga biztonsági tűvédő végén egy folyadékcseppel lát.

- **Ne** csavarja, **ne** hajlítsa meg a sárga kupakot.
- **Ne** tegye vissza a sárga kupakot az előretöltött injekciós tollra.
- **Ne** vegye le a sárga kupakot az előretöltött injekciós tollról, csak közvetlenül az injekció beadása előtt.

F. Ujjjaival húzza szét vagy emelje redőbe (szorítsa össze) az injekció helyéül kiválasztott területet, hogy kemény felszínt hozzon létre.

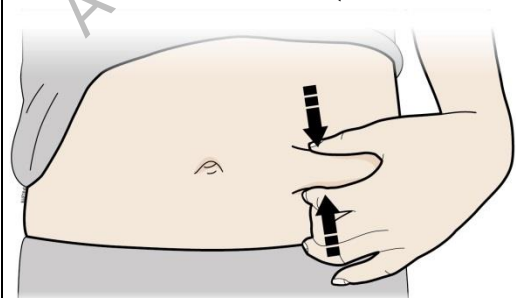
A bőr széthúzásának módszere



Határozott mozdulattal húzza szét a bőrt úgy, hogy ellenkező irányba mozgatja a hüvelykujját, illetve a többi ujját, egy körülbelül 5 centiméter széles területet hozva létre így módon.

VAGY

A bőr redőbe emelésének (összeszorításának) módszere

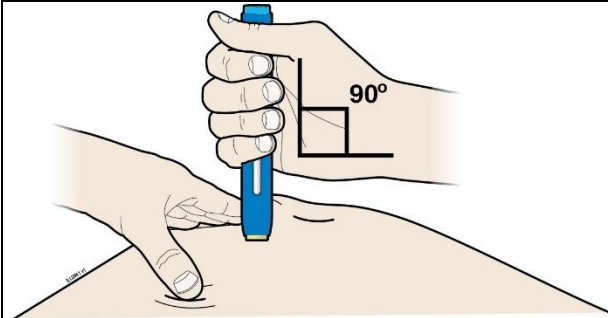


Tartsa erősen a bőrt az ujjai között, körülbelül 5 centiméter széles területet hozva létre így módon.

Fontos: Az injekció beadása alatt tartsa mindvégig széthúzva vagy összeszorítva a bőrét.

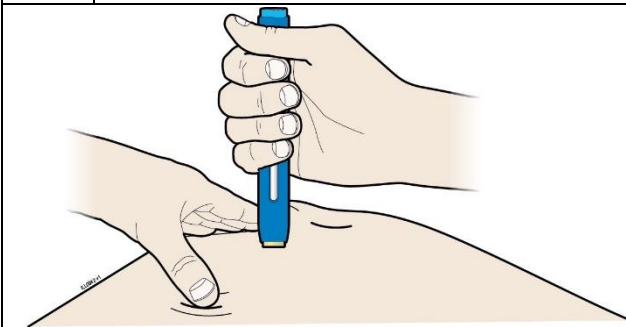
3. lépés: Adja be

- G.** Tartsa széthúzva vagy redőbe emelve (összeszorítva) a bőrt. 90 fokos szögben **helyezze** az előretöltött injekciós tollat, melyen már nincs rajta a sárga kupak, a bőrre.



Fontos: Még ne érintse meg a kék indítógombot.

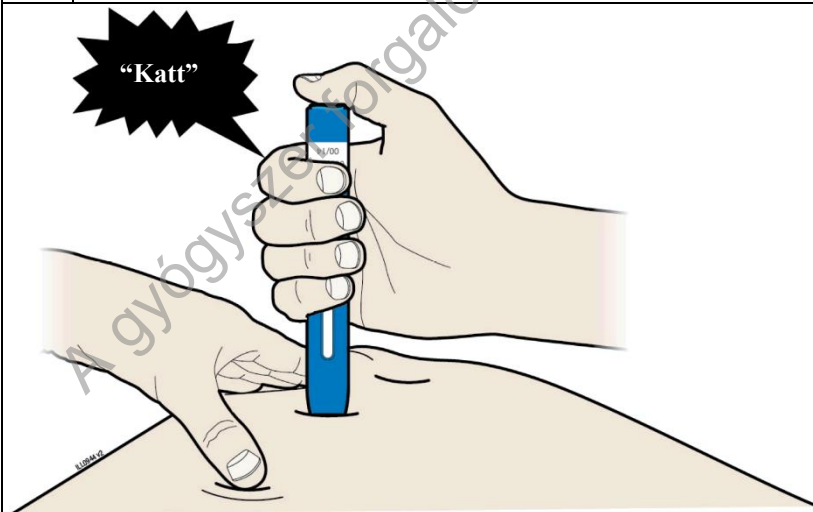
- H.** Erősen **nyomja** lefelé az előretöltött injekciós tollat a bőrre, amíg meg nem áll.



Nyomja be.

Fontos: Teljesen be kell nyomnia, de ügyeljen arra, hogy ne érintse meg a kék indítógombot, csak közvetlenül az injekció beadása előtt.

- I.** Amikor készen áll, hogy beadja az injekciót, **nyomja be** a kék indítógombot.



J.	Tartsa a bőrére nyomva . Az injekció beadása körülbelül 10 másodpercig tart.
~10s Az ellenőrző ablak sárga színű lesz, amikor befejeződött az injekció beadása Megjegyzés: Miután elemelte az előretöltött injekciós tollat a bőrtől, a tűvédő automatikusan befedi a tűt. Fontos: Amennyiben az előretöltött injekciós toll eltávolítása után az ellenőrző ablak nem sárga, vagy úgy tűnik, hogy gyógyszer távozik a tollból, az azt jelenti, hogy nem kapta meg a teljes adagot. Azonnal hívja kezelőorvosát.	

4. lépés: Befejezés

K.	A használt előretöltött injekciós tollat és a sárga kupakot dobja el.
• A használatot követően azonnal tegye a használt előretöltött injekciós tollat egy éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtőbe. Ne dobja az előretöltött injekciós tollat a háztartási hulladékok közé. • Beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mi a megfelelő módszer a hulladékok kezelésére. Lehetnek helyi irányelvek a hulladékkezelésre vonatkozóan. • Ne használja újra az előretöltött injekciós tollat. • Ne használja újra az előretöltött injekciós tollat vagy az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtőt, és ne dobja azokat a háztartási hulladékok közé. Fontos: Az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtő gyermekektől elzárva tartandó.	

L.	Vizsgálja meg az injekció beadási helyét.
Ha vért lát, nyomjon vattacsomót vagy gézlapot az injekció beadási helyére. Ne dörzsölje az injekció helyét. Rakjon rá sebtapaszt, ha szükséges.	

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt