

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SOLYMBIC 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SOLYMBIC 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka (dawka pojedyncza) zawiera 20 mg adalimumabu w 0,4 ml (50 mg/ml) roztworu.

SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml (50 mg/ml) roztworu.

SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

Każda wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml (50 mg/ml) roztworu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

SOLYMBIC 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Roztwór do wstrzykiwań.

SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (SureClick)
Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

SOLYMBIC w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.

- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt SOLYMBIC można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

SOLYMBIC stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz poprawia kondycję fizyczną.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, lub gdy nie było ono tolerowane (patrz punkt 5.1).

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi cechami zapalenia w obrazie rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. SOLYMBIC zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby (patrz punkt 5.1) oraz poprawia kondycję fizyczną.

Łuszczyca

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kwalifikowani do leczenia systemowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapię lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię podstawową, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący, albo u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), albo wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

SOLYMBIC jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej oka u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami oraz u pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest dla pacjenta niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem SOLYMBIC powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt SOLYMBIC jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem SOLYMBIC skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą (patrz punkt 4.4). Pacjenci leczeni produktem SOLYMBIC powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt SOLYMBIC, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem SOLYMBIC należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu SOLYMBIC dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu, podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem SOLYMBIC należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem SOLYMBIC można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami modyfikującymi przebieg choroby, patrz punkty 4.4 i 5.1.

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.

Z dostępnych danych dotyczących adalimumabu wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Przerwanie podawania leku

Może być konieczne przerwanie podawania leku, np. przed zabiegiem chirurgicznym, lub jeśli wystąpi ciężkie zakażenie.

Wznowienie podawania produktu SOLYMBIC, po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej powinno spowodować taką samą odpowiedź kliniczną, a profil bezpieczeństwa powinien być podobny jak w okresie przed przerwaniem podawania leku.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczykowe zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu SOLYMBIC dla pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i dla pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Z dostępnych danych wynika, że dla wszystkich powyższych wskazań odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Łuszczyca

Zalecana dawka produktu SOLYMBIC u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg co tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu częstości dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu SOLYMBIC raz w tygodniu (patrz punkt 5.1). Jeśli zwiększając częstość dawkowania osiągnie się wystarczającą odpowiedź na leczenie, dawkę można następnie zmniejszyć do 40 mg co drugi tydzień.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Zalecany schemat dawkowania produktu SOLYMBIC u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) to początkowo 160 mg w 1. dniu (podawane jako cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg podawane jednego dnia). Dwa tygodnie później (29. dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu. Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem SOLYMBIC można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem SOLYMBIC pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu mieszcowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu SOLYMBIC 40 mg raz w tygodniu (patrz punkt 5.1).

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długofalową terapią (patrz punkt 5.1).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu SOLYMBIC w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu SOLYMBIC a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu SOLYMBIC. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg produktu SOLYMBIC co tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Zalecana dawka produktu SOLYMBIC w schemacie leczenia indukcyjnego dla dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podać w czterech wstrzyknięciach w ciągu jednej doby lub w dwóch wstrzyknięciach na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu. Po leczeniu indukcyjnym zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

W okresie leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w danym kraju.

U niektórych pacjentów, którzy wykazują zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie częstości podawania dawki do 40 mg produktu SOLYMBIC co tydzień.

Odpowiedź kliniczną osiąga się zazwyczaj w ciągu 2 – 8 tygodni leczenia. Nie zaleca się kontynuacji leczenia produktem SOLYMBIC u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi w tym okresie.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Zalecana dawka produktu SOLYMBIC u dorosłych pacjentów z zapaleniem części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej dawka 40 mg, podawana co drugi tydzień. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia wyłącznie adalimumabem jest ograniczone. Leczenie produktem SOLYMBIC można rozpocząć w

skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem SOLYMBIC, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długofalowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania adalimumabu w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

SOLYMBIC jest dostępny tylko jako 20 mg i 40 mg ampułko-strzykawka i 40 mg wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony. Nie jest możliwe podawanie produktu SOLYMBIC pacjentom należącym do populacji dzieci i młodzieży, którzy wymagają mniej niż pełne 20 mg lub 40 mg dawki. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne produkty zawierające adalimumab oferujące taką opcję.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Zalecana dawka produktu SOLYMBIC dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, w wieku 6 lat i starszych, wynosi 24 mg/m² pc. do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu podawanej co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Objętość wstrzykiwanej dawki dobiera się w zależności od wzrostu i masy ciała pacjenta (patrz tabela 1).

Adalimumabu nie badano u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku poniżej 6 lat.

Tabela 1. SOLYMBIC, dawki w miligramach (mg) według wysokości i masy ciała u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Wysokość (cm)	Całkowita masa ciała (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*

* Maksymalna pojedyncza dawka wynosi 40 mg (0,8 ml)

- Nie dotyczy, SOLYMBIC jest dostępny tylko jako 20 mg i 40 mg ampułko-strzykawki i 40 mg wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu SOLYMBIC wynosi 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym co tydzień (pierwsze dwie dawki), a następnie co drugi tydzień. Należy dokładnie rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja leczenia dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Jeśli wskazane jest powtórne leczenie produktem SOLYMBIC, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i czasu trwania leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszcycą zwyczajną (plackowatą) oceniano przez średnio 13 miesięcy.

U pacjentów w wieku powyżej 4 lat, ale o masie ciała mniejszej niż 23 kg lub pomiędzy 29 i 46 kg, dawkowanie tego produktu nie jest możliwe. Stosowanie adalimumabu u pacjentów w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Podawaną dawkę ustala się w zależności od masy ciała pacjenta (patrz tabela 2).

Tabela 2. SOLYMBIC, dawki w miligramach (mg) według masy ciała u pacjentów z łuszcycą, należących do populacji dzieci i młodzieży

Masa ciała (kg)	Dawka w łuszczyce dla populacji dzieci i młodzieży
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Nie dotyczy, SOLYMBIC jest dostępny tylko, jako 20 mg i 40 mg ampulko-strzykawka i 40 mg wstrzykiwacz półautomatyczny napelniany.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna < 40 kg

Zalecany schemat dawkowania produktu SOLYMBIC w okresie indukcji u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 40 mg w tygodniu 0, a następnie 20 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 80 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako dwa wstrzyknięcia w ciągu jednej doby) oraz 40 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, jeśli stosuje się wyższą dawkę indukcyjną.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. U niektórych pacjentów, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 20 mg produktu SOLYMBIC co tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna $\geq$ 40 kg:

Zalecany schemat dawkowania produktu SOLYMBIC w okresie indukcji u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w

2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, jeśli stosuje się wyższą dawkę indukcyjną.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. U niektórych pacjentów, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu SOLYMBIC co tydzień.

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie do 12. tygodnia.

Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dzieci i młodzieży

Nie ustalono dotąd bezpieczeństwa i skuteczności stosowania adalimumabu w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat. Brak dostępnych danych. Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat. Brak dostępnych danych. Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Łuszczycowe zapalenie stawów i osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Stosowanie adalimumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt SOLYMBIC podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Dla pacjentów, którym podaje się pełną dawkę wynoszącą 20 mg lub 40 mg, produkt jest dostępny w 40 mg wstrzykiwaczu oraz 20 mg i 40 mg ampułko-strzykawce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu ułatwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem SOLYMBIC. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem SOLYMBIC nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem SOLYMBIC (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem SOLYMBIC wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu SOLYMBIC należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu SOLYMBIC u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznice spowodowaną: zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznice. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem SOLYMBIC wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu, dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem SOLYMBIC (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu SOLYMBIC, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu SOLYMBIC należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem SOLYMBIC lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna ciężka choroba ogólnoustrojowa ze współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu SOLYMBIC. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF, w tym adalimumab wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem SOLYMBIC u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem SOLYMBIC, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów, będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu SOLYMBIC i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu SOLYMBIC u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu SOLYMBIC, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem SOLYMBIC oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Zgłaszano ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksję po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu SOLYMBIC i rozpocząć właściwe leczenie.

Sucha naturalna guma

Osłonka na igłę ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych adalimumabem nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych adalimumabu, dotyczących leków z grupy antagonistów TNF zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia $\leq$ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży, leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ

chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania adalimumabu wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu SOLYMBIC. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem SOLYMBIC (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu SOLYMBIC u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą, leczonych w przeszłości metodą PUVA należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem SOLYMBIC. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, zgłaszano również czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgłaszano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinienia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) albo pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach zgłaszano pancytopenię, w tym niedokrwistość aplastyczną w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt SOLYMBIC należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem SOLYMBIC u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem SOLYMBIC przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni produktem SOLYMBIC mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na produkt SOLYMBIC w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki produktu SOLYMBIC w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt SOLYMBIC u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). SOLYMBIC jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem SOLYMBIC u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem SOLYMBIC może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długofalowego leczenia produktem SOLYMBIC na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem SOLYMBIC u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem SOLYMBIC (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania produktu SOLYMBIC w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu SOLYMBIC z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem SOLYMBIC należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że adalimumab nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 lat (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 lat (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy adalimumab podawano z metotreksatem w porównaniu ze stosowaniem w monoterapii. Podawanie adalimumabu bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu SOLYMBIC i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF”).

Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu SOLYMBIC i abataceptu (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF”).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Stosowanie środków zapobiegania ciąży przez mężczyzn i kobiety

Kobietom w wieku rozrodczym bezwzględnie zaleca się stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie w ciągu najmniej pięciu miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu SOLYMBIC.

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania adalimumabu w okresie ciąży są ograniczone.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNF α adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania produktu SOLYMBIC w okresie ciąży.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego, u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu.

Ponieważ ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu SOLYMBIC.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

SOLYMBIC może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu SOLYMBIC mogą wystąpić zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczykowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak SOLYMBIC, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu zgłaszano również powodujące zgon i zagrażające życiu zakażenia (w tym posocznice, zakażenia oportunistyczne i gruźlicę), reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaite nowotwory złośliwe (w tym białaczkę, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Zgłaszano również ciężkie zaburzenia hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Na ogół typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 3 poniżej działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie Układ/narząd oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 3. Działania niepożądane

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
	Niezbyt często	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹⁾

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Często	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
	Niezbyt często	chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak**
	Rzadko	białaczka ¹⁾
	Częstość nieznana	chłoniak T-komórkowy wątrobowo- śledzionowy ¹⁾ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹⁾
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	Często	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
	Niezbyt często	samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	sarkoidoza ¹⁾ , zapalenie naczyń
	Rzadko	anafilaksja ¹⁾
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zwiększenie stężenia lipidów
	Często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	bóle głowy
	Często	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	udar mózgu ¹⁾ , drżenia mięśniowe, neuropatia
	Rzadko	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina- Barrégo) ¹⁾
Zaburzenia oka	Często	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
	Niezbyt często	podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	głuchota, szumy uszne
Zaburzenia serca*	Często	tachykardia
	Niezbyt często	zawał mięśnia sercowego ¹⁾ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca
	Rzadko	zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak
	Niezbyt często	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*	Często	astma, duszność, kaszel
	Niezbyt często	zator tętnicy płucnej ¹⁾ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹⁾
	Rzadko	zwłóknienie płuc ¹⁾
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	bóle brzucha, nudności i wymioty

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Często	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchoty (w tym suchota oczu i jamy ustnej)
	Niezbyt często	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy
	Rzadko	perforacja jelita ¹⁾
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Niezbyt często	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B ¹⁾ , autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹⁾
	Częstość nieznana	niewydolność wątroby ¹⁾
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)
	Często	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) ¹⁾ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹⁾ , świąd
	Niezbyt często	poty nocne, blizna
	Rzadko	rumień wielopostaciowy ¹⁾ , zespół Stevensa-Johnsona ¹⁾ , obrzęk naczynioruchowy ¹⁾ , zapalenie naczyń skóry ¹⁾
	Częstość nieznana	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
	Niezbyt często	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy
	Rzadko	zespół toczniopodobny ¹⁾

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zaburzenia czynności nerek, krwimocz
	Niezbyt często	oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹⁾
	Niezbyt często	zapalenie
Badania diagnostyczne*	Często	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	zaburzenia gojenia

* dodatkowe informacje znaleźć można w punktach 4.3, 4.4 i 4.8

** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

¹⁾ w tym dane z doniesień spontanicznych

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych leczonych adalimumabem raz w tygodniu był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka leczonych adalimumabem co drugi tydzień był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia [rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk] w porównaniu z 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

Zakażenia

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjento-rok u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1,46 na pacjento-rok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie adalimumabu po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjento-rok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjento-rok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych i dzieci, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydiodomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów, należących do populacji dzieci i młodzieży podczas badań klinicznych po zastosowaniu adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych), w których narażenie wynosiło 655,6 pacjento-lat. Ponadto nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 192 pacjentów podczas badań klinicznych adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w których narażenie wynosiło 498,1 pacjento-lat. W badaniu klinicznym adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy narażeniu wynoszącym 80,0 pacjento-lat.

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych adalimumabu u dorosłych, trwających co najmniej 12 tygodni u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 pacjento-lat u 5 291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu ze współczynnikiem 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 pacjento-lat u 3 444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone otwarte badania nad adalimumabem stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 pacjentów i ponad 26 439 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1 000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1 000 pacjento-lat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1 000 pacjento-lat.

Po wprowadzeniu adalimumabu do obrotu od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1 000 pacjento-lat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1 000 pacjento-lat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3 441 leczonych produktem adalimumab, we wszystkich badaniach dotyczących stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, w których okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych odnotowano zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych u 6,1% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze. W większości przypadków zwiększenie aktywności AlAT obserwowano podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu. W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów nie odnotowano zwiększenia aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w których okres kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,9% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W czasie do 52 tygodni leczenia, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 początkowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą), w których okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,8% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawki początkowe 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu, a następnie począwszy od 4. tygodnia 40 mg co tydzień) u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w okresie kontrolnym trwającym od 12 do 16 tygodnia

zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 0,3% pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg co drugi tydzień) u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, leczonych przez okres do 80 tygodni, z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni, odpowiednio u pacjentów leczonych adalimumabem i u pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne, zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach pacjenci ze zwiększoną aktywnością ALAT nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przemijające i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, w tym autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym adalimumabem i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu ze stosowaniem adalimumabu w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż dawka zalecana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α). Kod ATC: L04AB04

SOLYMBIC jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC₅₀ wynosi 0,1-0,2 nM).

Rezultat działania farmakodynamicznego

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu adalimumabu zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Po leczeniu adalimumabem obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF- α . Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

W badaniach klinicznych adalimumab oceniono u ponad 3 000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy.

W badaniu I w RZS oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg adalimumabu lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II w RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Podawano im adalimumab w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień i placebo w pozostałych tygodniach lub adalimumab co tydzień przez 26 tygodni. Grupie nieotrzymującej leku podawano co tydzień placebo przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków modyfikujących przebieg choroby.

W badaniu III w RZS oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat, u których metotreksat w dawce 12,5 do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu w dawce 10 mg co tydzień. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg adalimumabu co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg adalimumabu co drugi tydzień oraz wstrzyknięcia placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia 457 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie adalimumabu 40 mg/metotreksatu co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniu IV w RZS u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci albo nigdy nie przyjmowali innych leków modyfikujących przebieg choroby, albo mogli

kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak: metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg adalimumabu lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V w RZS oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia adalimumabem 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, adalimumabem 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia 497 pacjentów włączono do fazy otwartej stanowiącej kontynuację badania, w której 40 mg adalimumabu podawano co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III w RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V w RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III w RZS były również zmiany w jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

W badaniach I, II i III w RZS odsetek pacjentów leczonych adalimumabem, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

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

^a Badanie I w RZS w 24. tygodniu, badanie II w RZS w 26. tygodniu, badanie III w RZS w 24. i 52. tygodniu

^b 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat; NA = nie dotyczy

** p < 0,01, adalimumab w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV w RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i opuchniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, wskaźnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)] poprawiły się w

tygodniu 24. lub 26. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniu III w RZS poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

W fazie otwartej stanowiącej przedłużenie badania III w RZS, u większości pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w skali ACR odpowiedź ta utrzymywała się podczas obserwacji prowadzonej przez okres do 10 lat. 114 z 207 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie przez 5 lat. Spośród nich, u 86 pacjentów (75,4%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 72 pacjentów (63,2%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 41 pacjentów (36%) – odpowiedź 70 w skali ACR. 81 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Spośród nich, u 64 pacjentów (79,0%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 56 pacjentów (69,1%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 43 pacjentów (53,1%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W badaniu IV w RZS odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych adalimumabem plus standardowe leczenie była istotnie statystycznie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo plus standardowe leczenie ($p < 0,001$).

W badaniach I-IV w RZS pacjenci leczeni adalimumabem osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu z grupą otrzymującą placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V w RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i adalimumab w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz tabela 5).

Tabela 5. Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V w RZS (odsetek pacjentów)

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

p^a - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

p^b - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

p^c - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. Z 542 pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień, 170 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Z tych pacjentów 154 pacjentów (90,6%) wykazało odpowiedź 20 w skali ACR, 127 pacjentów (74,7%) wykazało odpowiedź 50 w skali ACR i 102 pacjentów (60,0%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 < 2,6] w porównaniu z 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab w monoterapii. Leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i adalimumabu w monoterapii ($p < 0,001$), jeśli brać pod uwagę osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III w RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych adalimumabem wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score - TSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni adalimumabem i metotreksatem wykazali w badaniu radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz tabela 6).

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby będącym kontynuacją badania III w RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w tej podgrupie pacjentów. Po 8 latach 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniono radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości początkowej w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniono radiologicznie. Spośród tych pacjentów 40 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości początkowej w mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 6. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III w RZS

	Placebo / MTX^a	Adalimumab/ MTX 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX - adalimumab/ MTX (95% przedział ufności^b)	Wartość p
Całkowita skala Sharpa	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skala oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skala oceny ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a MTX = metotreksat

^b 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i adalimumabem

^c na podstawie analizy rang

^d ZSS – zwężenie szpar stawowych

W badaniu V w RZS, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz tabela 7).

Tabela 7. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V w RZS

	MTX n = 257 (95% przedział ufności)	Adalimumab n = 274 (95% przedział ufności)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% przedział ufności)	Wartość p^a	Wartość p^b	Wartość p^c
Całkowita skala Sharpa	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skala oceny nadżerek	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

p^a Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

p^b Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

p^c Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann’a i Whitney’a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez postępu choroby (zmiana wartości początkowej modyfikowanej całkowitej skali Sharpa $\leq 0,5$) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu ze stosowaniem metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, $p < 0,001$) i adalimumabu w monoterapii (odpowiednio 50,7%, $p < 0,002$ i 44,5%, $p < 0,001$).

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS w 10. roku średnia zmiana wartości początkowych w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie odpowiednio metotreksatem w monoterapii, adalimumabem w monoterapii i terapię skojarzoną adalimumabem i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i sprawność fizyczna

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i sprawnością fizyczną oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. Health Assessment Questionnaire-HAQ) w czterech oryginalnych, odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III w RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie, większej poprawy początkowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu z placebo, a w badaniu III w RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (ang. Short Form Health Survey – SF-36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (ang. Physical Component Summary - PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

W badaniu III w RZS, prowadzonym metodą otwartej próby, u większości pacjentów, którzy osiągnęli poprawę sprawności fizycznej i kontynuowali leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V w RZS, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa badania fizykalnego punktacji SF 36 wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i adalimumabu w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6 do 17 lat), u których rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg albo do grupy otrzymującej placebo; produkty podawano co drugi tydzień przez okres 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby nastąpiła faza badania prowadzona metodą otwartej próby (ang. open-label, OL), podczas której pacjentom podawano adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień, podskórnie, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów [obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i(lub) tkliwość] w okresie od początku badania do tygodnia 12., która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej -88,9%) w grupie otrzymującej adalimumab w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa w odniesieniu do liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby do tygodnia 156. dla 26 z 31 (84%) pacjentów, którzy pozostali w badaniu w grupie otrzymującej adalimumab. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, takich jak: liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. tender joint count, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. swollen joint count, SJC) oraz odpowiedź 50 i 70 według pediatricznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano adalimumab 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowalająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie lekami modyfikującymi przebieg choroby, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania ($n = 215$, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16., lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nieodpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu I w ZZSK z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (tabela 8).

Tabela 8. Odpowiedzi skuteczności w badaniu I w ZZSK kontrolowanym placebo – zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych

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

***, ** Statystycznie istotne, gdy $p < 0,001$, $< 0,01$ dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

^a Oceny w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of Spondyloarthritis International Society, ASAS)

^b Wskaźnik aktywności zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF-36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

Podobne tendencje (nie wszystkie istotne statystycznie) obserwowano w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym II w ZZSK z podwójnie ślełą próbą u 82 dorosłych pacjentów z czynnym zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Adalimumab 40 mg co drugi tydzień oceniano u 185 pacjentów w randomizowanym, trwającym 12 tygodni, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych (średnia początkowa ocena punktowa aktywności choroby wynosiła 6,4 dla pacjentów leczonych adalimumabem i 6,5 dla pacjentów otrzymujących placebo), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 1 NLPZ lub nietolerancję ≥ 1 NLPZ lub mieli przeciwwskazanie do stosowania NLPZ.

W chwili włączenia do badania 33 (18%) z tych pacjentów leczono równocześnie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, a 146 (79%) pacjentów NLPZ. Po okresie podwójnie ślepej próby nastąpił okres badania otwartego, podczas którego pacjenci otrzymywali adalimumab 40 mg co drugi tydzień podskórnie przez dodatkowo do 144 tygodni. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo (patrz tabela 9).

Tabela 9. Skuteczność odpowiedzi w kontrolowanym placebo badaniu w osiowej spondyloartropatii

Podwójnie ślepa próba odpowiedź w 12. tygodniu	Placebo (N = 94)	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS częściowa remisja	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c, d, e}	-0,3	-1,0***
ASDAS nieaktywna choroba	4%	24%***
hs-CRP ^{d, f, g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h badanie MRI stawów krzyżowo-biodrowych ^{d, i}	-0,6	-3,2**
SPARCC badanie MRI kręgosłupa ^{d, j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = Oceny w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

^b BASDAI = wskaźnik aktywności zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa

^c ASDAS = skala aktywności w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d średnia zmiana w porównaniu z wartością początkową

^e n = 91 placebo i n = 87 adalimumab

^f hs-CRP = wysoko czułe białko C-reaktywne (mg/l) (ang. high sensitivity C-Reactive Protein)

^g n = 73 placebo i n = 70 adalimumab

^h SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo i adalimumab

^j n = 82 placebo i n = 85 adalimumab

***, **, * różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001, < 0,01 i < 0,05 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych utrzymywała się podczas leczenia adalimumabem do 156. tygodnia włącznie.

Zahamowanie procesu zapalnego

Istotna poprawa objawów przedmiotowych zapalenia mierzona stężeniem hs-CRP oraz w badaniu metodą rezonansu magnetycznego zarówno stawów krzyżowo-biodrowych, jak i kręgosłupa utrzymywała się u pacjentów leczonych adalimumabem do odpowiednio 156. i 104. tygodnia włącznie.

Jakość życia i sprawność fizyczna

Zależną od stanu zdrowia jakość życia i sprawność fizyczną oceniano stosując kwestionariusze HAQ-S (ang. Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies – kwestionariusz oceny zdrowia w spondyloartropatiach) i SF-36. W porównaniu z placebo stosowanie adalimumabu dało istotnie większą poprawę w całkowitej ocenie punktowej HAQ-S i ocenie punktowej składowej fizycznej (ang. Physical Component Score, PCS) kwestionariusza SF-36, od wartości początkowych do 12. tygodnia. Poprawa związanej ze zdrowiem jakości życia i sprawności fizycznej utrzymywała się w otwartym badaniu kontynuacyjnym do 156. tygodnia włącznie.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, badano stosowanie adalimumabu 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badania I i II w ŁZS. W badaniu I w ŁZS trwającym 24 tygodnie, leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu II w ŁZS trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą

odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby. Po zakończeniu obydwu badań, 383 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, będącego ich przedłużeniem, w którym adalimumab 40 mg podawano co drugi tydzień.

Brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność adalimumabu u pacjentów z artropatią łuszczykową przypominającą zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa ze względu na małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.

Tabela 10. Odpowiedź w skali ACR w badaniach w łuszczykowym zapaleniu stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Badanie I w ŁZS		Badanie II w ŁZS	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab mab N = 51
ACR 20				
12. tydzień	14%	58%***	16%	39%*
24. tydzień	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. tydzień	4%	36%***	2%	25%***
24. tydzień	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. tydzień	1%	20%***	0%	14%*
24. tydzień	1%	23%***	N/A	N/A

*** - $p < 0,001$ dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo

* - $p < 0,05$ dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo;

N/A - nie dotyczy

W badaniu I w ŁZS odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W będącym jego przedłużeniem badaniu, prowadzonym metodą otwartej próby odpowiedzi w skali ACR utrzymywały się przez okres do 136 tygodni.

Zmiany radiologiczne oceniano w badaniach w łuszczykowym zapaleniu stawów. Zdjęcia rentgenowskie dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano początkowo i w 24. tygodniu w czasie badania metodą podwójnie ślepej próby, gdy pacjenci otrzymywali adalimumab lub placebo oraz w 48. tygodniu, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w otwartej próbie. Stosowano modyfikowaną całkowitą skalę Sharpa (mTSS), która obejmowała dystalne stawy międzypaliczkowe (tzn. nie była taka sama jak skala TSS stosowana w ocenie reumatoidalnego zapalenia stawów).

Leczenie adalimumabem w porównaniu z placebo zmniejszyło szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów mierzoną zmianą w stosunku do wartości początkowej mTSS (średnia $\pm$ SD), która wynosiła $0,8 \pm 2,5$ w grupie otrzymującej placebo (w 24. tygodniu) w porównaniu z $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) w grupie otrzymującej adalimumab (w 48. tygodniu).

Spośród osób leczonych adalimumabem bez wykazanego radiologicznie postępu choroby od oceny początkowej do 48. tygodnia ($n = 102$), u 84% nadal nie wykazano radiologicznie postępu choroby do 144. tygodnia leczenia łącznie. W 24. tygodniu pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotną statystycznie poprawę sprawności fizycznej, ocenianą przy pomocy HAQ oraz „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w porównaniu z placebo. Poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się podczas kontynuacji badania metodą otwartej próby do 136. tygodnia.

Łuszczyca

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczyką zwyczajną (plackowatą) [zmienione chorobowo $\geq 10\%$ powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczyki PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 lub ≥ 10], którzy byli kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii w randomizowanych badaniach klinicznych

prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Siedemdziesiąt trzy procent (73%) pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II w łuszczycy poddanych zostało uprzednio leczeniu systemowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z współistniejącą łuszczycą dłoni i (lub) stóp, którzy byli kandydatami do leczenia systemowego w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie III w łuszczycy).

W badaniu I w łuszczycy (REVEAL) oceniano 1 212 pacjentów podczas trzech okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości początkowej) przechodzili do okresu B i w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła $\geq$ PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach średnia początkowa wartość PASI wynosiła 18,9, a początkowa ocena PGA (ang. Physician's Global Assessment) wahała się od „umiarkowanej” (53% uczestników) przez „ciężką” (41%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

W badaniu II w łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z metotreksatem i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo, metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia tak, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Brak dostępnych danych porównujących adalimumab i metotreksat w okresie dłuższym niż 16 tygodni leczenia. U pacjentów otrzymujących metotreksat, którzy wykazali odpowiedź $\geq$ PASI 50 w 8. i (lub) 12. tygodniu nie zwiększano dawki. We wszystkich leczonych grupach średnia początkowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „łagodnej” (< 1%) przez „umiarkowaną” (48%) i „ciężką” (46%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III w łuszczycy mogli zostać włączeni do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, w którym adalimumab podawano przez co najmniej 108 dodatkowych tygodni.

W badaniach I i II w łuszczycy, pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź ocenianą na PASI 75 w stosunku do wartości początkowej (patrz tabele 11 i 12).

Tabela 11. Badanie I w łuszczycy (REVEAL) - Wyniki skuteczności w 16 tygodniu

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

^a Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany dla ośrodków

^b $p < 0,001$ adalimumab w porównaniu z placebo

Tabela 12. Badanie II w łuszczycy (CHAMPION) – wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: czysta/prawie czysta	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab w porównaniu z placebo

^b p < 0,001 adalimumab w porównaniu z metotreksatem

^c p < 0,01 adalimumab w porównaniu z placebo

^d p < 0,05 adalimumab w porównaniu z metotreksatem

W badaniu I w łuszczycy u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w porównaniu z 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, p < 0,001, wystąpiła „utrata odpowiedniej reakcji na leczenie” (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości początkowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili odpowiednią reakcję na leczenie” po powtórным losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do badania prowadzonego metodą otwartej próby, 38% (25/66) i 55% (36/66) odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórного leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, którzy w 16. i 33. tygodniu wykazali odpowiedź na leczenie PASI 75, otrzymywało adalimumab przez 52 tygodnie w ramach badania I w łuszczycy, a następnie kontynuowało leczenie w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. U tych pacjentów, po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni) odsetki odpowiedzi na leczenie PASI 75 i PGA określana jako „czysta” lub „prawie czysta” wynosiły odpowiednio 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za niereagujących na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności leczenia albo u których konieczne było znaczne zwiększenie dawki, wykazała że odsetki odpowiedzi PASI 75 i PGA określana jako „czysta” lub „prawie czysta” wynosiły u tych pacjentów odpowiednio 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (łącznie 160 tygodni).

Łącznie u 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. W okresie, w którym zaprzestano leczenia, objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu objawów choroby (obniżenie oceny PGA do „umiarkowana” lub jeszcze gorszy wynik) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpił pełny nawrót choroby podczas okresu zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórного leczenia odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta” lub „prawie czysta” uzyskano łącznie u 76,5% (218 z 285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123 ze 178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95 ze 107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby). W okresie powtórного leczenia obserwowano podobny profil bezpieczeństwa jak przed zaprzestaniem leczenia.

W 16. tygodniu uzyskano istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index - DLQI) w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z placebo (badania I i II) oraz metotreksatem (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF 36 była również istotna w porównaniu z placebo.

W badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby spośród pacjentów, którym zwiększono dawkę z 40 mg co drugi tydzień do 40 mg co tydzień z powodu odpowiedzi PASI mniejszej niż 50%, 26,4% (92/349) i 37,8% (132/349) pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI 75 odpowiednio w tygodniu 12. i 24.

W badaniu III w łuszczycy (REACH) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu *versus* placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia po podaniu dawki początkowej) lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab, osiągnął ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta” dla zmian na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 30,6% w porównaniu do 4,3% [$p = 0,014$]).

W badaniu IV w łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis Severity Index – mNAPSI), globalną ocenę łuszczycy paznokci rąk przez lekarza (ang. Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis – PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) (patrz Tabela 13). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area) zajęta przez zmiany łuszczycowe [$BSA \geq 10\%$ (60% pacjentów) oraz $BSA < 10\%$ i $\geq 5\%$ (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 13. Badanie IV w łuszczycy – Wyniki skuteczności w 16., 26. i 52 tygodniu

Punkt końcowy	16. tydzień Kontrolowane placebo		26. tydzień Kontrolowane placebo		52. tydzień Próba otwarta
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 109	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień n = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F czysta/minimalna oraz ≥ 2 . stopnia poprawa (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odsetek zmiany w całkowitej ocenie paznokci rąk w skali NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, adalimumab vs placebo					

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index – DLQI).

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym kontrolowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów, należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) [ocena PGA ≥ 4 lub zmienione chorobowo $> 20\%$ powierzchni ciała lub zmienione chorobowo $> 10\%$ powierzchni ciała z bardzo zgrubiałymi zmianami skórnymi lub PASI ≥ 20 lub ≥ 10 z istotnym klinicznie zajęciem twarzy,

genitaliów, dłoni i (lub) stóp] niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

Pacjenci otrzymywali adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 40 mg), 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 20 mg) lub metotreksat 0,1 – 0,4 mg/kg mc. tygodniowo (do 25 mg). W 16. tygodniu dodatnią odpowiedź, świadczącą o skuteczności (np. PASI 75) wykazało więcej pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem 0,8 mg/kg mc. niż pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień lub MTX.

Tabela 14. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży - wyniki skuteczności w 16. tygodniu

	MTX^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: czysta/prawie czysta	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu z MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu z MTX

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI 75 i ocenę PGA „czysta” lub „prawie czysta” zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i monitorowano ich pod kątem utraty kontroli choroby (tzn. pogorszenia oceny PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów powtórnie poddano leczeniu adalimumabem 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień przez kolejnych 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzednim okresie podwójnie ślepej próby: odpowiedź na leczenie PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i ocena PGA „czysta” lub „prawie czysta” u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie otwartej badania, odpowiedzi na leczenie wyrażone PASI 75 i oceną PGA „czysta” lub „prawie czysta” utrzymywały się przez dodatkowe 52 tygodnie bez nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu oceniano w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz w otwartym badaniu kontynuacyjnym u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie tolerowali, mieli przeciwwskazanie do stosowania lub wykazywali niewystarczającą odpowiedź na trwającą co najmniej 3 miesiące próbę stosowania układowej antybiotykoterapii. U pacjentów w badaniach HS-I i HS-II występowała choroba w II lub III stopniu zaawansowania klinicznego wg Hurley z co najmniej 3 ropniami lub zapalnymi guzkami.

W badaniu HS-I (PIONEER I) oceniano 307 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania nie zezwalano na jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (adalimumab 40 mg raz w tygodniu, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali adalimumab 40 mg raz w tygodniu w okresie B.

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu oraz począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie

badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w czasie przystąpienia do badania. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (od 12. do 35 tygodnia adalimumab 40 mg raz w tygodniu, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym adalimumab 40 mg podawano raz w tygodniu. Średnia ekspozycja w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiła 762 dni. Przez cały okres trwania wszystkich 3 badań pacjenci stosowali codzienne przemywanie środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby drożnych przetok w porównaniu ze stanem początkowym). Zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w czasie włączenia do badania mieli początkową ocenę 3 lub większą w skali 11-stopniowej.

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów w badaniu HS-II odczuwał klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS (patrz tabela 15). U pacjentów leczonych adalimumabem ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

Tabela 15. Wyniki skuteczności leczenia po 12 tygodniach, badania kliniczne HS I i HS II

	Badanie HS I		Badanie HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg co tydzień	Placebo	Adalimumab 40 mg co tydzień
Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o 30% ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

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

^a Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów

^b Spośród wszystkich pacjentów z początkową oceną nasilenia bólu skóry związanego z HS ≥ 3 w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0-10; 0 = całkowity brak bólu skóry, 10 = najgorszy wyobrażalny ból skóry.

Leczenie adalimumabem 40 mg raz w tygodniu istotnie zmniejszyło ryzyko nasilenia występowania ropni i drożnych przetok. U około dwa razy większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej placebo w pierwszych 12 tygodniach badań HS-I i HS-II, w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej adalimumab, wystąpiło nasilenie występowania ropni (odpowiednio 23,0% w porównaniu z 11,4%) i drożnych przetok (odpowiednio 30,0% w porównaniu z 13,9%).

W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzoną sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg w 12. tygodniu, odsetek HiSCR w 36. tygodniu był wyższy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie adalimumabu w porównaniu z pacjentami, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień, lub u których leczenia zaprzestano (patrz tabela 16).

Tabela 16. Odsetek pacjentów^a osiągających HiSCR^b w 24. i 36. tygodniu, którym powtórnie przydzielono leczenie w 12. tygodniu po wcześniejszym stosowaniu adalimumabu raz w tygodniu

	Placebo (odstawienie leczenia) N = 73	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N = 70	Adalimumab 40 mg raz na tydzień N = 70
24. tydzień	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. tydzień	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia.

^b Pacjenci spełniający wymienione w protokole kryteria utraty odpowiedzi lub nie uzyskujący poprawy nie mogli kontynuować udziału w badaniach i byli klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie.

Wśród pacjentów, którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu i otrzymywali ciągle leczenie adalimumabem raz w tygodniu, odsetek HiSCR w 48. tygodniu wynosił 68,3% a w 96. tygodniu wynosił 65,1%. Dłuższe leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz w tygodniu przez 96 tygodni nie wykazało nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia adalimumabem w 12. tygodniu w badaniach HS-I i HS-II, odsetek HiSCR 12 tygodni po powtórным wprowadzeniu adalimumabu 40 mg raz w tygodniu powrócił do poziomu podobnego do obserwowanego przed odstawieniem leczenia (56,0%).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C)

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1 500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. Crohn’s Disease Activity Index - CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I (CLASSIC I) i badanie II (GAIN) w ChL-C. W badaniu I w ChL-C 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II w ChL-C 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie reagowały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu III (CHARM) w ChL-C oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu III w ChL-C 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i

poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChL-C przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Badanie I w ChL-C: Pacjenci nie leczeni wcześniej infliksymabem			Badanie II w ChL-C: Pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	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. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla adalimumabu w porównaniu z placebo.

* p < 0,001

** p < 0,01

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano podobne współczynniki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu III w ChL-C w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 18. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 18. Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Placebo	40 mg Adalimumab co drugi tydzień	40 mg Adalimumab co tydzień
26. tydzień	N = 170	N = 172	N = 157
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez > = 90 dni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. tydzień	N = 170	N = 172	N = 157
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	17%	41%*	48%*

	Placebo	40 mg Adalimumab co drugi tydzień	40 mg Adalimumab co tydzień
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ dla adalimumabu w porównaniu z placebo, porównanie parami odsetków

** $p < 0,02$ dla adalimumabu w porównaniu z placebo, porównanie parami odsetków

^a Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące adalimumabem w porównaniu z 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 pacjentów z badania I w ChL-C oraz 272/777 pacjentów z badań II i III w ChL-C poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach I i II w ChL-C statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu z placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChL-C oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dzieci i młodzieży

Adalimumab oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg) u 192 pacjentów między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość „Pediatricznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Paediatric Crohn's Disease Activity Index [PCDAI]) > 30 . Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChL-C [w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący]. Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali reagować na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

W próbie otwartej wszyscy pacjenci otrzymali w okresie indukcji dawkę zależną od masy ciała w momencie rozpoczęcia badania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu – pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg oraz odpowiednio 80 mg i 40 mg – pacjenci o masie ciała < 40 kg.

W 4. tygodniu pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich masy ciała do jednego z dwóch schematów podawania dawek podtrzymujących: „Małej dawki” lub „Standardowej dawki”, co przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Schemat dawkowania podtrzymującego

Masa ciała pacjenta	Mała dawka	Standardowa dawka
< 40 kg	10 mg co drugi tydzień	20 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	20 mg co drugi tydzień	40 mg co drugi tydzień

Wyniki dotyczące skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Współczynniki remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości początkowej) przedstawiono w tabeli 20. Współczynniki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 20. Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży - remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień N = 93	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień N = 95	Wartość p*
26. tydzień			
Remisja kliniczna	38,7%	28,4%	0,075
Odpowiedź kliniczna	59,1%	48,4%	0,073
52. tydzień			
Remisja kliniczna	33,3%	23,2%	0,100
Odpowiedź kliniczna	41,9%	28,4%	0,038

* Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

Tabela 21. Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży - zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień	Wartość p ¹
Zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów	N = 33	N = 38	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie przyjmowania leków immunomodulujących²	N = 60	N = 57	
52. tydzień	30,0%	29,8%	0,983
Remisja przetok³	N = 15	N = 21	
26. tydzień	46,7%	38,1%	0,608
52. tydzień	40,0%	23,8%	0,303

¹ Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

² Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie w 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.

³ Definiowane jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w czasie rozpoczynania badania, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

W obydwu leczonych grupach w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę) w stosunku do wartości początkowych wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu.

W obydwu grupach obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę w stosunku do wartości początkowych parametrów jakości życia (w tym IMPACT III).

Stu pacjentów ($n = 100$) z badania klinicznego dotyczącego populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. Po 5 latach leczenia adalimumabem z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg. wskaźnika PCDAI.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Bezpieczeństwo i skuteczność wielokrotnych dawek adalimumabu oceniano u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo 6 do 12 punktów z podskala obrazu endoskopowego 2 do 3 punktów) w randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo.

W badaniu I we WZJG 390 pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo w tygodniach 0 i 2., 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu lub 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Po 2. tygodniu pacjenci w obydwu ramionach, w których stosowano adalimumab otrzymywali dawkę 40 mg co drugi tydzień. Remisję kliniczną (definiowaną jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w podskali > 1) oceniano w 8. tygodniu.

W badaniu II we WZJG 248 pacjentów otrzymywało 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i następnie 40 mg co drugi tydzień, a 246 pacjentów otrzymywało placebo. Wyniki kliniczne oceniano w 8. tygodniu pod kątem indukcji remisji oraz w 52. tygodniu pod kątem utrzymywania się remisji.

W 8. tygodniu remisję kliniczną osiągnięto u statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie indukcyjne adalimumabem 160/80 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniu I we WZJG (odpowiednio 18% vs 9%, $p = 0,031$) i w badaniu II we WZJG (odpowiednio 17% vs 9%, $p = 0,019$). W badaniu II we WZJG spośród pacjentów leczonych adalimumabem, którzy byli w stanie remisji w 8. tygodniu, 21/41 (51%) pozostawało w stanie remisji w 52. tygodniu.

W tabeli 22 przedstawiono wyniki całej populacji badania II we WZJG.

Tabela 22. Odpowiedź, remisja i wygojenie błony śluzowej w badaniu II we WZJG (odsetek pacjentów)

	Placebo	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień
52. tydzień	N = 246	N = 248
Odpowiedź kliniczna	18%	30%*
Remisja kliniczna	9%	17%*
Wygojenie błony śluzowej	15%	25%*

	Placebo	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień
Remisja wolna od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. i 52. Tydzień		
Utrzymująca się odpowiedź	12%	24%**
Utrzymująca się remisja	4%	8%*
Utrzymujące się wygojenie błony śluzowej	11%	19%*

Remisja kliniczna: ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w podskali > 1 ;

Odpowiedź kliniczną stanowi zmniejszenie, w porównaniu z wartością początkową, oceny punktowej aktywności choroby w skali Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ oraz zmniejszenie w podskali oceny krwawienia z odbytnicy [ang. rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 lub bezwzględna ocena RBS wynosząca 0 lub 1;

* $p < 0,05$ dla adalimumabu vs placebo porównanie parami odsetków

** $p < 0,001$ dla adalimumabu vs placebo porównanie parami odsetków

^a Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Spośród pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną w 8. tygodniu, w 52. tygodniu odpowiedź stwierdzono u 47%, remisję u 29%, wygojenie błony śluzowej u 41% i remisję wolną od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni u 20%.

Około 40% pacjentów w badaniu II w WZJG było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu z pacjentami uprzednio nieleczonymi antagonistą TNF. W 52. tygodniu spośród pacjentów uprzednio bez powodzenia leczonych antagonistą TNF remisję osiągnęło 3% pacjentów otrzymujących placebo i 10% pacjentów otrzymujących adalimumab.

Pacjenci z badań I i II w WZJG mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długoterminowym badaniu III będącym przedłużeniem tych badań. Po 3 latach terapii adalimumabem 75% pacjentów (301/402) pozostawało w remisji ocenianej za pomocą podskali Mayo.

Współczynniki hospitalizacji

W czasie 52. tygodni prowadzenia badań klinicznych I i II w WZJG w ramieniu terapii adalimumabem obserwowano niższe współczynniki hospitalizacji ze wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu z ramieniem otrzymującym placebo. Liczba hospitalizacji ze wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjento-rok vs 0,26 na pacjento-rok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjento-rok vs 0,22 na pacjento-rok.

Jakość życia

W badaniu II we WZJG leczenie adalimumabem doprowadziło do poprawy w ocenie wg Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Zapalenie błony naczyniowej oka

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej w dawce 40 mg co drugi tydzień. Dozwolone było podawanie jednego niebiologicznego leku immunosupresyjnego w stałych dawkach.

W badaniu UV I oceniano 217 pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka pomimo leczenia kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 60 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

W badaniu UV II oceniano 226 pacjentów z nieaktywną postacią zapalenia błony naczyniowej oka, u których w momencie rozpoczynania badania konieczne było długotrwałe leczenie kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 35 mg/dobę) w celu kontroli objawów choroby. Następnie u pacjentów stopniowo zmniejszano dawki, zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 19. tygodnia.

W obydwu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia”. Niepowodzenie leczenia definiowano stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zapalnych zmian siatkówki i naczyńki i (lub) zapalnych zmian naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej (ang. anterior chamber, AC), stopnia zmętnienia ciała szklanego (ang. vitreous haze, VH) i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. best corrected visual activity, BCVA).

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz tabela 23). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu z placebo (patrz rycina 1).

Tabela 23. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II

Analiza leczenia	N	Niepowodzenie N (%)	Mediana czasu do niepowodzenia (miesiące)	HR ^a	CI 95% dla HR ^a	Wartość p ^b
Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 0,70	< 0,001
Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39 0,84	0,004

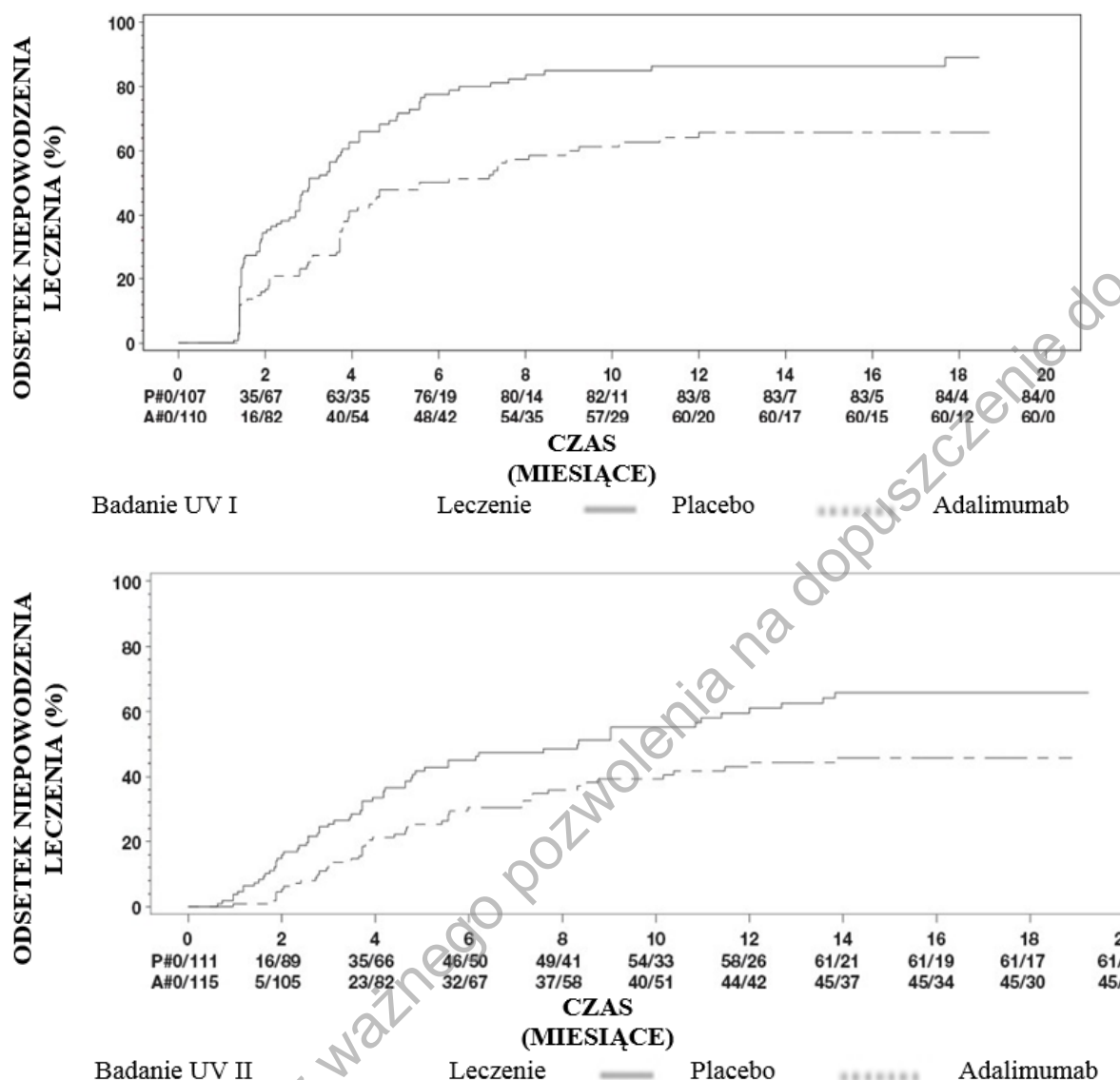
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.

^a HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

^b p - wartość dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank.

^c NE = nieoznaczalne (ang. not estimable). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) albo w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II)



Uwaga: P# = Placebo (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów); A# = Adalimumab (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów).

W badaniu UV I statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu z placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 417 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania, stanowiącego przedłużenie badań UV I i UV II, 46 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. wystąpiły u nich powikłania wtórne retinopatii cukrzycowej z powodu operacji zaćmy lub witektoemii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 371 pozostałych pacjentów 276 pacjentów, których można było poddać ocenie, otrzymało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji u 222 (80,4%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej $\leq 0,5+$, stopień zmętnienia ciała szklanego $\leq 0,5+$) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce $\leq 7,5$ mg na dobę oraz u 184 (66,7%) brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o < 5 liter) w 88,4% oczu. Spośród pacjentów, którzy

przed 78. tygodniem przerwali udział badaniu, 11% przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 5% z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

Efekty leczenia zgłaszane przez pacjentów dotyczące funkcjonowania związanego z widzeniem mierzono w obydwu badaniach za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie istotnymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do blizy i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I oraz ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane z widzeniem nie przemawiały liczbowo na korzyść adalimumabu w widzeniu barwnym w badaniu UV I oraz w widzeniu barwnym, widzeniu obwodowym i widzeniu do blizy w badaniu UV II.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko adalimumabowi mogą pojawić się w trakcie terapii adalimumabem. Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań adalimumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, po podawaniu dawki 24 mg/m² pc. (do maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenia adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24. tygodniu) wyniosły $8,8 \pm 6,6$ µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $11,8 \pm 4,3$ µg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnie 40 mg) podskórnice co drugi tydzień pacjentom, należącym do populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) średnie $\pm$ SD minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (79% CV).

U pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, po podaniu dawki 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, minimalne (ang. trough) stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 $\mu\text{g/ml}$ w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia włącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 $\mu\text{g/ml}$.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, następnie 40 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 $\mu\text{g/ml}$. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 $\mu\text{g/ml}$. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 $\mu\text{g/ml}$ obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień.

U pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży, z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChL-C, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień) w zależności od masy ciała. Średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie raz w tygodniu, średnie ($\pm$ SD) stężenia adalimumabu w 52. tygodniu wynosiły $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg co tydzień) oraz $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg co tydzień).

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie indukcji, po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 $\mu\text{g/ml}$. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym oznaczane przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 8 $\mu\text{g/ml}$.

U pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki wysycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu zero, a następnie począwszy od tygodnia 1. dawki 40 mg co drugi tydzień, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminacja

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1 300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z

przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. anti-adalimumab antibodies - AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA.

Niewydolność wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano ani badań potencjalnego działania rakotwórczego ani standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz powstawanie neutralizujących przeciwciał u tego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty
Sacharoza
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać produkt leczniczy SOLYMBIC w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony mogą być przechowywane w temperaturze maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni. Ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 14 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

SOLYMBIC 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,4 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szklana typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutyłowej i igłą ze stali nierdzewnej z osłonką (elastomer termoplastyczny). Osłonka igły ampułko-strzykawki jest wykonana z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) (patrz punkt 4.4).

Wielkość opakowania: jedna ampułko-strzykawka.

SOLYMBIC 40 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,8 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szklana typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutyłowej i igłą ze stali nierdzewnej z osłonką (elastomer termoplastyczny). Osłonka igły ampułko-strzykawki jest wykonana z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) (patrz punkt 4.4).

Wielkość opakowania: jedna, dwie, cztery i sześć ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

SOLYMBIC 40 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

0,8 ml roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym do użytku pacjenta, zawierającym ampułko-strzykawkę (szklana typu I). Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest jednorazowym podręcznym mechanicznym urządzeniem do wstrzykiwań. Osłonka igły wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego jest wykonana z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) (patrz punkt 4.4).

Wielkość opakowania: jeden, dwa, cztery i sześć wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i innej obsługi

Szczegółowe instrukcje użytkowania znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SOLYMBIC 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/16/1163/001 – 1 opakowanie

SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/16/1163/002 – 1 opakowanie

EU/1/16/1163/003 – 2 opakowania

EU/1/16/1163/004 – 4 opakowania

EU/1/16/1163/005 – 6 opakowań

SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

EU/1/16/1163/006 – 1 opakowanie

EU/1/16/1163/007 – 2 opakowania

EU/1/16/1163/008 – 4 opakowania

EU/1/16/1163/009 – 6 opakowań

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, Kalifornia
91320
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu SOLYMBIC w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami w danym kraju treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt SOLYMBIC jest dostępny w obrocie, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego, którzy będą ordynować produkt SOLYMBIC, otrzymają następujące pakiety edukacyjne:

- Materiały edukacyjne przeznaczone dla lekarzy,
- Pakiety informacyjne przeznaczone dla pacjentów.

Materiały edukacyjne przeznaczone dla lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego,
- Informator dla fachowego personelu medycznego,
- Kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

Informator dla fachowego personelu medycznego powinien zawierać następujące najważniejsze elementy:

- Istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania dotyczące ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń oportunistycznych, zastoinowej niewydolności serca, zaburzeń demielinizacyjnych, nowotworów złośliwych, w przypadku których należy zastosować dodatkowe środki zmniejszające ryzyko (np. stopień, nasilenie, częstość, czas do wystąpienia działania niepożądanego, odwracalność zdarzenia niepożądanego, jeżeli dotyczy).

Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące najważniejsze informacje:

- Ostrzeżenie dla fachowego personelu medycznego leczącego pacjenta, również w przypadkach nagłych, dotyczące stosowania przez pacjenta produktu SOLYMBIC;
- Leczenie produktem SOLYMBIC może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń oportunistycznych, zastoinowej niewydolności serca, zaburzeń demielinizacyjnych, nowotworów złośliwych;
- Objawy i symptomy dotyczące bezpieczeństwa, w przypadku których należy zasięgnąć porady fachowego personelu medycznego;
- Dane kontaktowe do lekarza prowadzącego.

Pakiet informacyjny przeznaczony dla pacjenta powinien zawierać:

- Ulotkę dla pacjenta.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

SOLYMBIC 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zawiera lateks; należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Nie wstrząsać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

EU/1/16/1163/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

SOLYMBIC 20 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

SOLYMBIC 20 mg wstrzyknięcie
Adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 ampułko-strzykawka.

2 ampułko-strzykawki.

4 ampułko-strzykawki.

6 ampułko-strzykawk.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zawiera lateks; należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

EU/1/16/1163/002 1 opakowanie
EU/1/16/1163/003 2 opakowania
EU/1/16/1163/004 4 opakowania
EU/1/16/1163/005 6 opakowań

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

SOLYMBIC 40 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

SOLYMBIC 40 mg wstrzyknięcie
Adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym Adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony SureClick.

2 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione SureClick.

4 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione SureClick.

6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napelnionych SureClick.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania podskórnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zawiera lateks; należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

EU/1/16/1163/006 1 opakowanie
EU/1/16/1163/007 2 opakowania
EU/1/16/1163/008 4 opakowania
EU/1/16/1163/009 6 opakowań

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

SOLYMBIC 40 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

SOLYMBIC 40 mg wstrzyknięcie
Adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,8 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

SOLYMBIC 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Adalimumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaze pacjentowi „Kartę ostrzeżeń dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „Kartę ostrzeżeń dla pacjenta” pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek SOLYMBIC i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SOLYMBIC
3. Jak stosować lek SOLYMBIC
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek SOLYMBIC
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek SOLYMBIC i w jakim celu się go stosuje

SOLYMBIC zawiera substancję czynną adalimumab, selektywny lek immunosupresyjny.

SOLYMBIC przeznaczony jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy, ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych, łuszczycy u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (pacjenci o masie ciała od 23 do 28 kg lub 47 kg i więcej), choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych i dzieci, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka zlokalizowanego w tylnej części gałki ocznej. Jest lekiem, który zmniejsza nasilenie procesu zapalnego w tych chorobach. Substancja czynna – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym z hodowli komórkowej. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi.

Adalimumab wiąże się ze swoistym białkiem (czynnik martwicy nowotworów – TNF α), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych takich, jak reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycy, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego i nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka zlokalizowanej w tylnej części gałki ocznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek SOLYMBIC w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek SOLYMBIC można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

SOLYMBIC spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Zazwyczaj lek SOLYMBIC stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku SOLYMBIC.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych jest chorobą zapalną stawów.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki pacjenci otrzymają lek SOLYMBIC w celu leczenia zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjenci z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek SOLYMBIC w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Łuszczykowe zapalenie stawów

Łuszczykowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych. SOLYMBIC spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczone zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczykowe mogą również pojawiać się na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej.

od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

SOLYMBIC jest stosowana w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. SOLYMBIC jest także stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży o masie ciała od 23 do 28 kg lub 47 kg lub więcej, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak: w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych. SOLYMBIC może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek SOLYMBIC w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelit.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjenci otrzymają lek SOLYMBIC w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka w tylnej części gałki ocznej

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. Lek SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka zlokalizowanym w tylnej części gałki ocznej. To zapalenie prowadzi do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek SOLYMBIC działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SOLYMBIC

Kiedy nie stosować leku SOLYMBIC:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.

- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku SOLYMBIC należy omówić poniższe z lekarzem lub farmaceutą:

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak: uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku SOLYMBIC i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku SOLYMBIC należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku SOLYMBIC może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty albo bakterie lub inne zakażenia oportunistyczne i posocznica, które w rzadkich przypadkach mogą zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak: gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku SOLYMBIC.
- U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku SOLYMBIC lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „Karty ostrzeżeń dla pacjenta”. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek SOLYMBIC może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.
- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku SOLYMBIC. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku SOLYMBIC. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku SOLYMBIC. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku SOLYMBIC.
- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna, taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje czy można u niego zastosować lek SOLYMBIC lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak: zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych albo drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.
- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku SOLYMBIC. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem SOLYMBIC przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Jeśli kobieta otrzymywała lek SOLYMBIC w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku SOLYMBIC w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.
- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek SOLYMBIC występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bledność należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących lek SOLYMBIC lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych. Ryzyko wystąpienia chłoniaka (typ nowotworu złośliwego układu limfatycznego) oraz białaczki (typ nowotworu złośliwego krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu. U pacjentów przyjmujących lek SOLYMBIC ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u niektórych pacjentów przyjmujących adalimumab zaobserwowano szczególnie, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem SOLYMBIC. Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawiają się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmieniają wygląd.
- Nowotwory złośliwe, inne niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Osłonka igły ampulko-strzykawki jest wykonana z suchej, naturalnej gumy (pochodna lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

W celu ułatwienia identyfikacji tego leku, lekarz lub farmaceuta powinien odnotować nazwę handlową i numer serii w dokumentacji pacjenta. Pacjent także może zanotować te dane na wypadek, gdyby były one potrzebne w przyszłości.

Dzieci i młodzież

- Szczepienia: Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku SOLYMBIC u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Nie używać 20 mg lub 40 mg ampułko-strzykawek, jeśli inne dawki niż 20 mg lub 40 mg są zalecane.

SOLYMBIC a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek SOLYMBIC można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku SOLYMBIC i leków zawierających substancję anakinra lub abatacept. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Działanie leku SOLYMBIC u kobiet w ciąży nie jest znane i dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży. Pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w czasie stosowania leku SOLYMBIC i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, należy poradzić się lekarza prowadzącego.

Nie wiadomo czy SOLYMBIC przenika do mleka matki.

Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie w czasie stosowania leku SOLYMBIC i nie karmić przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Jeśli kobieta otrzymywała lek SOLYMBIC w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku SOLYMBIC w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę (więcej informacji - patrz punkt dotyczący szczepień).

Jeśli pacjentka podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje ciążę, powinna przed zastosowaniem tego leku poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek SOLYMBIC może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku SOLYMBIC wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

SOLYMBIC zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 0,8 ml dawkę, czyli zasadniczo jest "wolny od sodu".

3. Jak stosować lek SOLYMBIC

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Lek SOLYMBIC wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku SOLYMBIC nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku SOLYMBIC.

Jeśli podczas stosowania leku SOLYMBIC w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg raz w tygodniu.

Dzieci i młodzież z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych

Zalecana dawka leku SOLYMBIC dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych w wieku od 6 do 17 lat zależy od wzrostu i masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje jaka dawka jest odpowiednia dla dziecka.

Dorośli z łuszczycą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą stosuje się dawkę początkową 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Wstrzyknięcia leku SOLYMBIC należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień.

Dzieci lub młodzież z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Zalecana dawka leku SOLYMBIC u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) zależy od masy ciała dziecka. Lek SOLYMBIC powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów o masie ciała od 23 do 28 kg lub 47 kg i większej. Lekarz poinformuje jaka dawka jest odpowiednia dla dziecka.

Dorośli z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych

Zwykle stosowany schemat dawkowania w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych to początkowa dawka 160 mg (cztery 40 mg wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa 40 mg wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie dawka 80 mg (dwa 40 mg wstrzyknięcia tego samego dnia) po upływie dwóch tygodni. Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu. Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowo 80 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg co drugi tydzień. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery 40 mg wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa 40 mg wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg po upływie dwóch tygodni i następnie 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 40 kg:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa 40 mg wstrzyknięcia w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg co tydzień.

Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 40 kg:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery 40 mg wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa 40 mg wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć częstość podawania do 40 mg co tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku SOLYMBIC u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg początkowo (cztery 40 mg wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa 40 mg wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) następnie 80 mg 2 tygodnie później, potem 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień.

Dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Zalecane dawkowanie produktu SOLYMBIC u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku SOLYMBIC tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku SOLYMBIC można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek SOLYMBIC można również stosować jako jedyny lek.

Sposób i droga podawania

Lek SOLYMBIC podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku SOLYMBIC

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku SOLYMBIC częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne tego leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku SOLYMBIC

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wykonać je, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku SOLYMBIC

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku SOLYMBIC należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku SOLYMBIC.

W razie pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak: gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach;
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak: utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- bóle brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból mięśniowo-szkieletowy.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);
- zakażenia dróg rodnych;

- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;
- migrena;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg);
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi;
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiał;
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób):

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- rak;
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego;

- czerniak;
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia;
- udar;
- podwójne widzenie;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i skrzep krwi w żyłę, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby;
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób):

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja (przedziurawienie) jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);
- zespół toczniopodobny.

Częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych):

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórą, której towarzyszy osłabienie mięśni).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób):

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób):

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych):

- niewydolność wątroby.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SOLYMBIC

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na etykiecie i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem SOLYMBIC można przechowywać w temperaturach do maksymalnie 25°C w czasie do 14 dni. Ampułko- strzykawkę należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 14 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji, ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SOLYMBIC

- Substancją czynną leku jest adalimumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu lub 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu
- Inne składniki leku to kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbata 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek SOLYMBIC i co zawiera opakowanie

Lek SOLYMBIC jest klarownym i bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.

Każde opakowanie zawiera 1 jednorazowego użytku 20 mg ampułko-strzykawkę (z żółtym trzonem tłoka). Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 jednorazowego użytku 40 mg ampułko-strzykawek (z niebieskim trzonem tłoka).

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlandia

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom

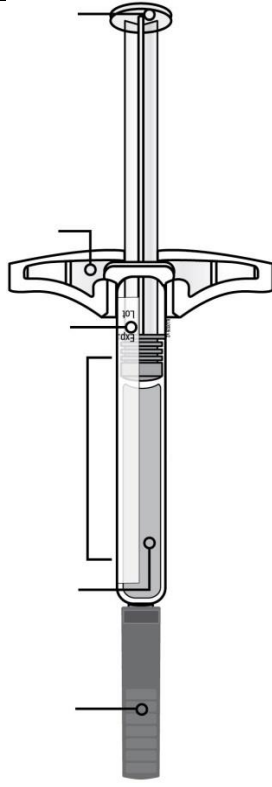
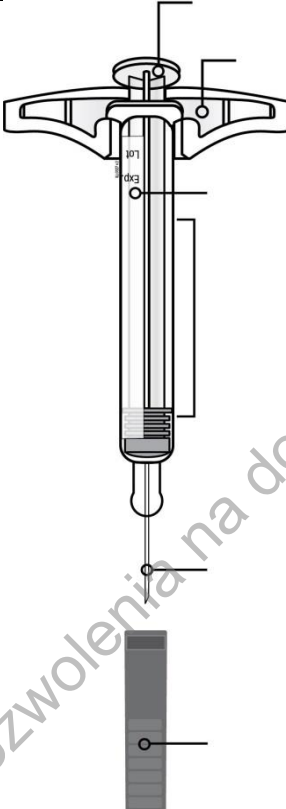
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcja użycia:
 SOLYMBIC ampułko-strzykawka jednorazowego użytku
 Do stosowania podskórnego

Przewodnik po elementach urządzenia	
Przed użyciem	Po użyciu
Tłok ampułko-strzykawki Ośłona na palce Etykieta i data ważności Cylinder ampułko-strzykawki Lek Szara nasadka nałożona na igłę 	Tłok po użyciu Ośłona na palce Etykieta i data ważności Cylinder ampułko-strzykawki po użyciu Użyta igła Szara nasadka zdjęta z igły 
Ważne: Igła jest w środku	

Ważne

Przed użyciem ampulko-strzykawki SOLYMBIC, należy przeczytać poniższe ważne informacje:

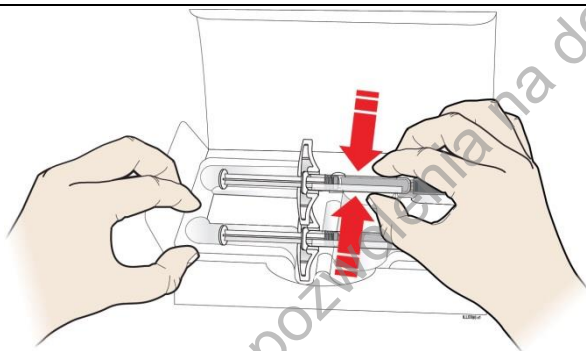
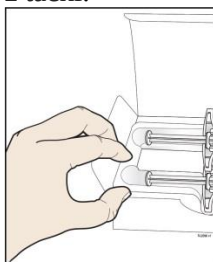
Korzystanie z ampulko-strzykawki SOLYMBIC

- Istotne jest, aby nie próbować wstrzykiwać leku zanim pacjent lub opiekun nie zostaną przeszkoleni.
- **Nie** wolno używać ampulko-strzykawki SOLYMBIC, jeśli została upuszczona na twarde podłoże. Części strzykawki mogą być uszkodzone nawet, jeśli stłuczenie nie jest widoczne. Należy użyć nowej ampulko-strzykawki zawierającej lek SOLYMBIC.
- Osłonka igły ampulko-strzykawki SOLYMBIC jest wykonana z suchego kauczuku naturalnego, który zawiera lateks. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest uczulony na lateks.

Krok 1.: Przygotowanie

A. Wyjąć z opakowania potrzebną ilość ampulko-strzykawk.

Chwycić cylinder ampulko-strzykawki, aby usunąć strzykawkę z tacki.



Chwycić tutaj

Umieścić palec lub kciuk na krawędzi tacki, aby zabezpieczyć ją podczas wyjmowania strzykawki

Umieścić oryginalny pakiet z niewykorzystanymi strzykawkami w lodówce.

Ze względów bezpieczeństwa:

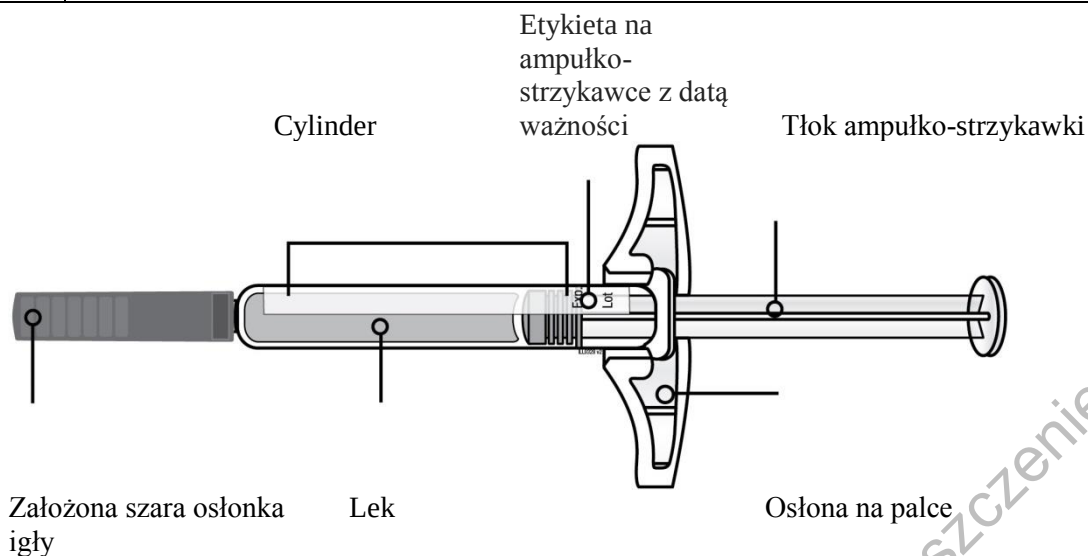
- **Nie** chwycić za tłok.
- **Nie** chwycić nasadki igły.
- **Nie** usuwać osłonki igły, aż będzie gotowa do wstrzyknięcia.
- **Nie** usuwać osłony na palce. Jest ona częścią ampulko-strzykawki.

Dla bardziej komfortowego wstrzyknięcia pozostawić strzykawkę w temperaturze pokojowej przez **15 do 30** minut przed wstrzyknięciem.

- **Nie** umieszczać strzykawki w lodówce po osiągnięciu temperatury pokojowej.
- **Nie** starać się ogrzewać strzykawki przy użyciu źródła ciepła, takiego jak gorąca woda lub kuchenka mikrofalowa.
- **Nie** wolnopozostawiać strzykawki w bezpośrednim świetle słonecznym.
- **Nie** wstrząsać strzykawką.

Ważne: zawsze trzymać ampulko-strzykawkę za cylinder strzykawki.

B. Sprawdzić lek i ampułko-strzykawkę .



Zawsze trzymać strzykawkę za cylinder strzykawki.

Należy upewnić się, że lek w strzykawce jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego.

- **Nie należy** używać strzykawki, jeśli:
 - Lek jest mętny lub przebarwiony albo zawiera płatki lub cząstki.
 - Jakakolwiek część wydaje się pęknięta lub uszkodzona.
 - Brakuje szarej nasadki na igłę lub, gdy nie jest bezpiecznie zamocowana.
 - Upłynął termin ważności podany na etykiecie ampułko-strzykawki.

We wszystkich przypadkach, należy użyć nowej strzykawki.

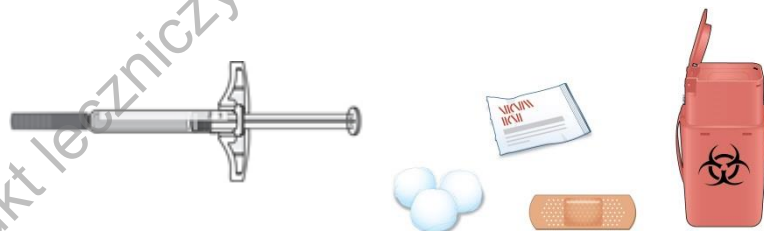
C. Zebrać wszystkie materiały niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ęć).

Umyć dokładnie ręce wodą z mydłem.

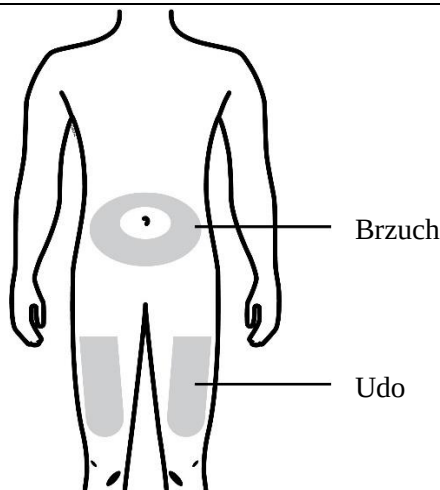
Na czystą, dobrze oświetloną powierzchnię roboczą należy położyć nową ampułko-strzykawkę.

Potrzebne będą również poniższe dodatkowe elementy, gdyż nie są one zawarte w pudełku:

- Gaziki nasączone alkoholem
- Wacik lub gaza
- Plaster
- Pojemnik na ostre odpady



D. Przygotować i oczyścić miejsce(a) wstrzyknięcia.



Można użyć:

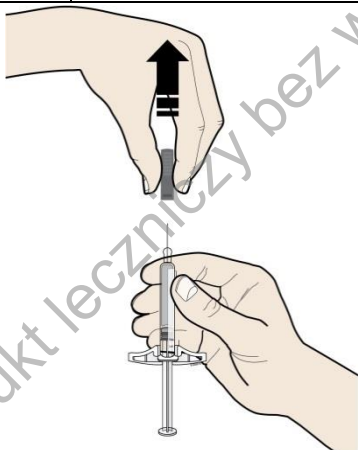
- udo
- Brzuch, z wyjątkiem 5 cm okolicy pępka

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Niech skóra wyschnie.

- **Nie** dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.
- Jeśli chce się korzystać z tego samego miejsca wstrzyknięcia, należy upewnić się, że nie jest ono tym samym miejscem, które wykorzystano do poprzedniego wstrzyknięcia.
 - **Nie** wstrzykiwać w miejscu, gdzie skóra jest delikatna, posiniaczona, zaczerwieniona lub stwardniała. Unikać wstrzykiwania w obszarach z bliznami lub rozstępami.
- Jeżeli pacjent jest chory na łuszczycę należy unikać wstrzykiwania leku bezpośrednio w miejsca zaczerwienione, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami.

Krok 2.: Przygotowanie bezpośrednie

E. Ostrożnie zdjąć nasadkę z igły prosto w osi ampułko-strzykawki trzymanej z dala od ciała pacjenta, gdy jest on gotowy do wstrzyknięcia.

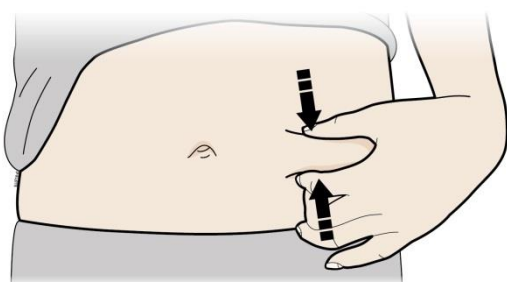


Obecność kropli leku na końcu igły jest zjawiskiem normalnym.

- **Nie** przekręcać ani nie zginać osłonki igły.
- **Nie** nakładać nasadki igły z powrotem na strzykawkę.
- **Nie** wyjmować osłonki igły strzykawki, aż będzie gotowa do wstrzyknięcia.

Ważne: Wrzucić nasadkę igły do pojemnika na ostre odpady.

F. Uchwycić miejsce wstrzyknięcia, aby uzyskać twardą powierzchnię.

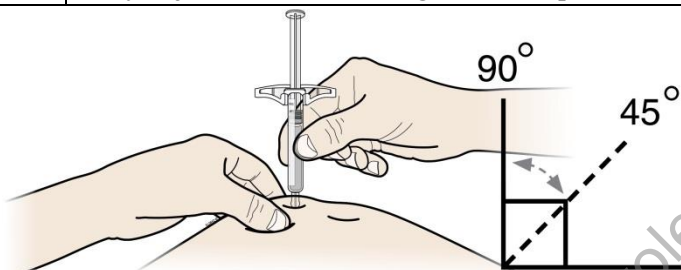


Uchwycić mocno fałd skóry pomiędzy kciuk i pozostałe palce, aby powstała powierzchnia o szerokości około 5 centymetrów.

Ważne: w trakcie wstrzykiwania trzymać fałd skóry.

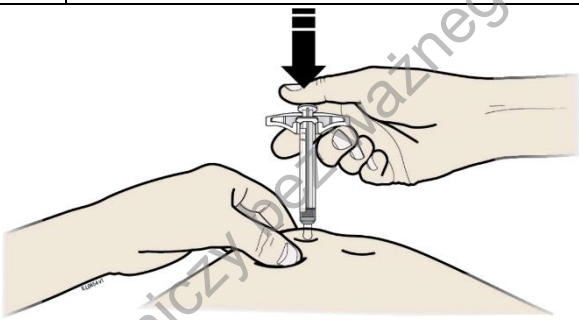
Krok 3.: Wstrzyknięcie

G. Utrzymuj ściśnięcie. Wkłuć igłę w skórę pod kątem 45 do 90 stopni.

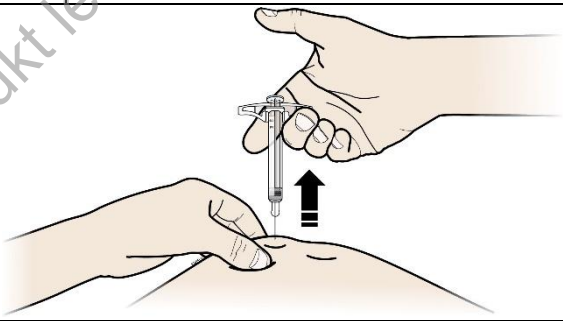


Nie umieszczać palca na tłoku podczas wkluwania igły.

H. Powoli i ze stałym naciskiem pchać tłok do samego dołu, aż do momentu opróżnienia ampułko-strzykawki.



I. Po zakończeniu zwolnić kciuk i delikatnie wyjąć ampułko-strzykawkę ze skóry.



Krok 4.: Zakończenie

J.

Wyrzucić zużytą strzykawkę i nasadkę igły.



- **Nie** używać ponownie użytej ampulko-strzykawki.
- **Nie** używać leku, który pozostał w użytej ampulko-strzykawce.
- Umieścić zużytą strzykawkę SOLYMBIC do pojemnika na ostre odpady natychmiast po użyciu. **Nie** wyrzucaj strzykawki do pojemnika na domowe odpady.
- Porozmawiaj z lekarzem lub farmaceutą o właściwej utylizacji. Mogą istnieć lokalne wytyczne dotyczące usuwania.
- **Nie** wyrzucać ampulko-strzykawki lub pojemnika na ostre odpady do pojemnika na domowe odpady.

Ważne: pojemnik na odpady ostre należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

K. Sprawdzenie miejsca wstrzyknięcia.

Jeśli pojawi się krew, w miejscu wstrzyknięcia przyłożyć bawełniany wacik lub gazę. **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia. Jeśli to konieczne, przykleić plaster.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

SOLYMBIC 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym Adalimumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaze pacjentowi „Kartę ostrzeżeń dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „Kartę ostrzeżeń dla pacjenta” pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek SOLYMBIC i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SOLYMBIC
3. Jak stosować lek SOLYMBIC
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek SOLYMBIC
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek SOLYMBIC i w jakim celu się go stosuje

SOLYMBIC zawiera substancję czynną adalimumab, selektywny lek immunosupresyjny.

SOLYMBIC przeznaczony jest do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy, ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych, łuszczycy u pacjentów, należących do populacji dzieci i młodzieży (pacjenci o masie ciała od 23 do 28 kg lub 47 kg i więcej), choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych i dzieci, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka zlokalizowanego w tylnej części gałki ocznej. Jest lekiem, który zmniejsza nasilenie procesu zapalnego w tych chorobach. Substancja czynna – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym z hodowli komórkowej. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają inne swoiste białka i wiążą się z nimi.

Adalimumab wiąże się ze swoistym białkiem (czynnik martwicy nowotworów – TNF α), które występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych takich, jak reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycy, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego i nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka zlokalizowane w tylnej części gałki ocznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby takie, jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek SOLYMBIC w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek SOLYMBIC można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

SOLYMBIC spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Zazwyczaj lek SOLYMBIC stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku SOLYMBIC.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych jest chorobą zapalną stawów.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjentom można najpierw podawać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki pacjenci otrzymają lek SOLYMBIC w celu leczenia zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjenci z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek SOLYMBIC w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapaleniem stawów związanym z łuszczycą.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. SOLYMBIC spowalnia szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych i dzieci

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczone zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również pojawiać się na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej

od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

SOLYMBIC jest stosowana w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. SOLYMBIC jest także stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży o masie ciała od 23 do 28 kg lub 47 kg lub więcej, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych. SOLYMBIC może zmniejszyć liczbę występujących u pacjenta guzków i ropni oraz ból, który często związany jest z chorobą.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na te leki, pacjenci otrzymają lek SOLYMBIC w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelit.

SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego otrzymują najpierw inne leki. W razie braku zadowalającej poprawy w odpowiedzi na to leczenie, pacjenci otrzymają lek SOLYMBIC w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka w tylnej części gałki ocznej

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. Lek SOLYMBIC jest stosowany w leczeniu dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka zlokalizowanym w tylnej części gałki ocznej. To zapalenie prowadzi do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek SOLYMBIC działa zmniejszając ten stan zapalny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku SOLYMBIC

Kiedy nie stosować leku SOLYMBIC:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.

- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku SOLYMBIC należy omówić poniższe z lekarzem lub farmaceutą:

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak: uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku SOLYMBIC i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku SOLYMBIC należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku SOLYMBIC może się zwiększyć podatność na zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie albo inne zakażenia oportunistyczne i posocznica, które w rzadkich przypadkach mogą zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia u pacjenta takich objawów, jak: gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami należy bezwzględnie poinformować lekarza. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku SOLYMBIC.
- U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o przypadkach gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku SOLYMBIC lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „Karty ostrzeżeń dla pacjenta”. Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innej choroby zakaźnej.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszkał lub podróżował w regionach, gdzie endemicznie występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. Lek SOLYMBIC może powodować reaktywację HBV u osób będących nosicielami tego wirusa. W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki obniżające odporność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.
- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku SOLYMBIC. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku SOLYMBIC. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku SOLYMBIC. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku SOLYMBIC.
- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna, taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje czy można u niego zastosować lek SOLYMBIC lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych albo drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.
- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku SOLYMBIC. Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia lekiem SOLYMBIC przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Jeśli kobieta otrzymywała lek SOLYMBIC w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu SOLYMBIC w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.
- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek SOLYMBIC występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bledność należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
- U pacjentów przyjmujących lek SOLYMBIC lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych. Ryzyko wystąpienia chłoniaka (typ nowotworu złośliwego układu limfatycznego) oraz białaczki (typ nowotworu złośliwego krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego u osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu. U pacjentów przyjmujących lek SOLYMBIC ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u niektórych pacjentów przyjmujących adalimumab zaobserwowano szczególnie, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem SOLYMBIC. Ponadto u pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawiają się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmieniają wygląd.
- Nowotwory złośliwe, inne niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Osłonka igły wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego jest wykonana z suchej, naturalnej gumy (pochodna lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

W celu ułatwienia identyfikacji tego leku, lekarz lub farmaceuta powinien odnotować nazwę handlową i numer serii w dokumentacji pacjenta. Pacjent także może zanotować te dane na wypadek, gdyby były one potrzebne w przyszłości.

Dzieci i młodzież

- Szczepienia. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku SOLYMBIC u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Nie używać 40 mg wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli inne dawki niż 40 mg są zalecane.

SOLYMBIC a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek SOLYMBIC można przyjmować łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy stosować równocześnie leku SOLYMBIC i leków zawierających substancję anakinra lub abatacept. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Działanie leku SOLYMBIC u kobiet w ciąży nie jest znane i dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży. Pacjentki powinny unikać zajścia w ciążę i stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży w czasie stosowania leku SOLYMBIC i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, należy poradzić się lekarza prowadzącego.

Nie wiadomo czy SOLYMBIC przenika do mleka matki.

Kobiety karmiące piersią powinny przerwać karmienie w czasie stosowania leku SOLYMBIC i nie karmić przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Jeśli kobieta otrzymywała lek SOLYMBIC w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników służby zdrowia o przyjmowaniu leku SOLYMBIC w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę (więcej informacji - patrz punkt dotyczący szczepień).

Jeśli pacjentka podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje ciążę, powinna przed zastosowaniem tego leku poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek SOLYMBIC może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku SOLYMBIC wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

SOLYMBIC zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 0,8 ml dawkę, czyli zasadniczo jest "wolny od sodu".

3. Jak stosować lek SOLYMBIC

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Lek SOLYMBIC wstrzykuje się podskórnie. Zazwyczaj stosowana dawka u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku SOLYMBIC nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, możliwe jest podawanie samego leku SOLYMBIC.

Jeśli podczas stosowania leku SOLYMBIC w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg raz w tygodniu.

Dzieci i młodzież z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych

Zalecana dawka leku SOLYMBIC dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych w wieku od 6 do 17 lat zależy od wzrostu i masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje jaka dawka jest odpowiednia dla dziecka.

Dorośli z łuszczycą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą stosuje się dawkę początkową 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Wstrzyknięcia leku SOLYMBIC należy stosować tak długo jak zaleci to lekarz. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień.

Dzieci lub młodzież z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)

Zalecana dawka leku SOLYMBIC u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) zależy od masy ciała dziecka. Lek SOLYMBIC powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów o masie ciała od 23 do 28 kg lub 47 kg i większej. Lekarz poinformuje jaka dawka jest odpowiednia dla dziecka.

Dorośli z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych

Zwykle stosowany schemat dawkowania w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych to początkowa dawka 160 mg (cztery 40 mg wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa 40 mg wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie dawka 80 mg (dwa 40 mg wstrzyknięcia tego samego dnia) po upływie dwóch tygodni. Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu. Zaleca się codziennie przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowo 80 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg co drugi tydzień. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery 40 mg wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa 40 mg wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg po upływie dwóch tygodni i następnie 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 40 kg:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 20 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa 40 mg wstrzyknięcia w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg co tydzień.

Nie należy stosować 40 mg wstrzykiwacza do podawania dawki 20 mg, dzieciom i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna o masie ciała poniżej 40 kg. 20 mg roztwór do wstrzykiwań w *ampulkostrzykawce* może być wykorzystany do podania dawki 20 mg.

Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 40 kg:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni 40 mg. Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery 40 mg wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa 40 mg wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg dwa tygodnie później.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć częstość podawania do 40 mg co tydzień.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowana dawka leku SOLYMBIC u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 160 mg początkowo (cztery 40 mg wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa 40 mg wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) następnie 80 mg 2 tygodnie później, potem 40 mg co drugi tydzień. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkę do 40 mg co tydzień.

Dorośli z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Zalecane dawkowanie leku SOLYMBIC u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku SOLYMBIC tak długo jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku SOLYMBIC można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek SOLYMBIC można również stosować jako jedyny lek.

Sposób i droga podawania

Lek SOLYMBIC podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku SOLYMBIC

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku SOLYMBIC częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne tego leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku SOLYMBIC

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wykonać je, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku SOLYMBIC

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku SOLYMBIC należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być ciężkie i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku SOLYMBIC.

W razie pojawienia się któregośkolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej;
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp;
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu;
- duszność podczas wysiłku lub po położeniu się, lub obrzęk stóp.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza:

- objawy zakażenia takie, jak: gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia;
- kaszel;
- wrażenie mrowienia;
- wrażenie drętwienia;
- podwójne widzenie;
- osłabienie siły mięśni w kończynach;
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi;
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak: utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bledność.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu.

Bardzo częste działania niepożądane (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc);
- bóle głowy;
- bóle brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból mięśniowo-szkieletowy.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);

- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec);
- zakażenia ucha;
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa);
- zakażenia dróg rodnych;
- zakażenie dróg moczowych;
- zakażenia grzybicze;
- zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne;
- rak skóry;
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa);
- odwodnienie;
- wahania nastroju (w tym depresja);
- niepokój;
- trudności z zasypianiem;
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie;
- migrena;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg);
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny oka;
- zapalenie powiek i obrzęk oka;
- wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi;
- wrażenie szybkiego bicia serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- krwiał;
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga);
- choroba refluksowa przełyku;
- zespół suchości (w tym suchota oczu i jamy ustnej);
- świąd;
- swędząca wysypka;
- siniaczenie;
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk);
- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia;
- zaburzenie gojenia ran.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób):

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych);
- zakażenia oka;

- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- rak;
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego;
- czerniak;
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- neuropatia;
- udar;
- podwójne widzenie;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca;
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek;
- zawał serca;
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i skrzep krwi w żyłę, niedrożność naczynia krwionośnego;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca);
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej);
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców;
- trudności w połykaniu;
- obrzęk twarzy;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym;
- stłuszczenie wątroby;
- nocne poty;
- blizna;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób):

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja (przeziurawienie) jelita;
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja żółtaczki typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zapalenie naczyń skóry;
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką);

- zespół toczniopodobny.

Częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych):

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon);
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry);
- niewydolność wątroby;
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórą, której towarzyszy osłabienie mięśni).

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób):

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi;
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób):

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi;
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi;
- niskie stężenie wapnia we krwi;
- niskie stężenie fosforanów we krwi;
- wysokie stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- obecność autoprzeciwciał we krwi.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób):

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi.

Częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych):

- niewydolność wątroby.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SOLYMBIC

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na etykiecie i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Pojedynczy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony leku SOLYMBIC można przechowywać w temperaturach do maksymalnie 25°C w czasie do 14 dni. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 14 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji, ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SOLYMBIC

- Substancją czynną leku jest adalimumab. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mg adalimumab w 0,8 ml roztworu.
- Inne składniki leku to kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzyknięcia.

Jak wygląda lek SOLYMBIC i co zawiera opakowanie

Lek SOLYMBIC jest klarownym i bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.

Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 sztuk wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych jednorazowego użytku SureClick.

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlandia

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

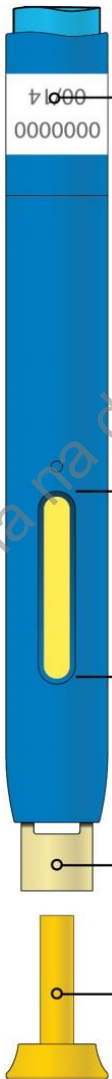
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcja użycia:
 SOLYMBIC wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do jednorazowego użycia SureClick
 Do stosowania podskórnego

Przewodnik po elementach urządzenia	
Przed użyciem	Po użyciu
Niebieski przycisk startowy Data ważności  Okienko Lek Założona żółta osłonka	Data ważności  Żółte okienko (wstrzyknięcie zostało wykonane) Żółte zabezpieczenie Żółta osłonka zdjęta
Ważne: Igła znajduje się w środku	

Ważne

Przed użyciem wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego zawierającego lek SOLYMBIC należy przeczytać ważne informacje poniżej:

Korzystanie ze wstrzykiwacza SOLYMBIC

- Istotne jest, aby nie próbować wstrzykiwać leku zanim pacjent lub opiekun nie zostaną przeszkoleni.
- **Nie** wolno używać wstrzykiwacza SOLYMBIC, jeśli został upuszczony na twardą powierzchnię. Części wstrzykiwacza mogą być uszkodzone nawet, jeśli to nie jest widoczne. Należy użyć nowego wstrzykiwacza SOLYMBIC.
- Osłonka igły we wstrzykiwaczu SOLYMBIC jest wykonana z suchego kauczuku naturalnego, który zawiera lateks. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest uczulony na lateks.

Krok 1.: Przygotowanie

A. Wyjąć z opakowania jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony.

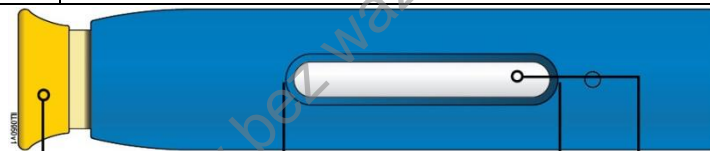
Ostrożnie wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony, podnosząc go z pudełka prosto do góry.

Umieścić oryginalne opakowanie zawierające niewykorzystane wstrzykiwacze ponownie w lodówce.

Dla większego komfortu wstrzykiwania pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej na **15 do 30** minut przed wstrzyknięciem.

- **Nie** wolno umieszczać wstrzykiwacza w lodówce po osiągnięciu temperatury pokojowej.
- **Nie** wolno ogrzewać wstrzykiwacza przy użyciu źródła ciepła, takiego jak gorąca woda lub kuchenka mikrofalowa.
- **Nie** wolno wstrząsać wstrzykiwacza.
- **Nie** wolno usuwać jeszcze żółtej nasadki ze wstrzykiwacza.

B. Sprawdzić wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawierający lek SOLYMBIC.



Żółta osłonka

Okienko

Lek

Należy upewnić się, że lek w oknie jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

- **Nie** wolno używać wstrzykiwacza, jeśli:
 - Lek jest mętny lub przebarwiony albo zawiera kłaczkę lub cząstki stałe.
 - Jakakolwiek część wydaje się pęknięta lub uszkodzona.
 - Wstrzykiwacz został upuszczony na twardą powierzchnię.
 - Brakuje żółtej osłonki lub nie jest zamocowana.
 - Data ważności wydrukowana na etykiecie minęła.

We wszystkich przypadkach, należy użyć nowego wstrzykiwacza.

C.	Zbierz wszystkie materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcia.
-----------	--

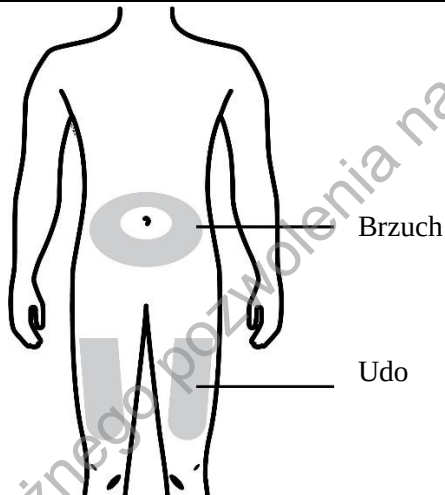
Umyj dokładnie ręce wodą z mydłem.
Na czystą, dobrze oświetloną powierzchnię roboczą należy położyć nowy wstrzykiwacz.

Potrzebne będą również te dodatkowe elementy, gdyż nie są one zawarte w pudełku:

- Gaziki nasączone alkoholem
- Wacik lub gaza
- Plaster
- Pojemnik na ostre odpady



D.	Przygotować i oczyścić miejsca wstrzyknięcia.
-----------	---



Można użyć:

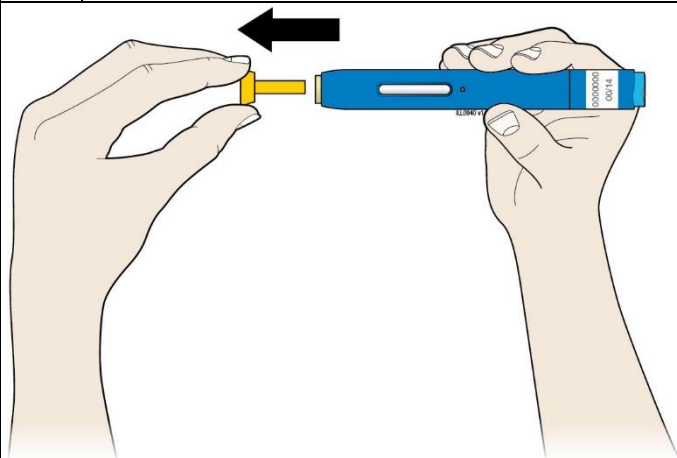
- udo
- Brzuch, z wyjątkiem 5 cm obszaru wokół pępka

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Niech skóra wyschnie.

- **Nie** wolno dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.
- Jeżeli musi zostać użyte to samo miejsce, należy upewnić się, że nie jest to ten sam punkt, który był użyty ostatnim razem.
- **Nie** wolno wstrzykiwać leku w miejsca, gdzie skóra jest obolała, posiniaczona, czerwona lub twarda. Należy unikać wstrzykiwania w okolicach blizn lub znamion.
- Jeżeli pacjent jest chory na łuszczycę należy unikać wstrzykiwania leku bezpośrednio w miejsca zaczerwienione, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami.

Krok 2.: Przygotowanie bezpośrednie

E. Pociągnąć żółtą osłonkę prosto, gdy jesteś gotowy do wstrzyknięcia.

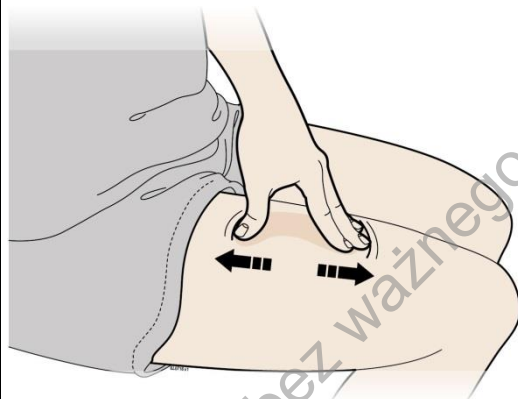


Obecność kropli leku na końcu igły lub żółtego zabezpieczenia jest zjawiskiem normalnym.

- **Nie** przekręcać ani nie zginać żółtej nasadki.
- **Nie** wkładać żółtej nasadki z powrotem na wstrzykiwacz.
- **Nie** usuwać żółtej nasadki ze wstrzykiwacza dopóki pacjent nie jest gotowy do wstrzyknięcia.

F. Rozciągnąć lub uchwycić miejsce wstrzyknięcia, aby uzyskać twardą powierzchnię.

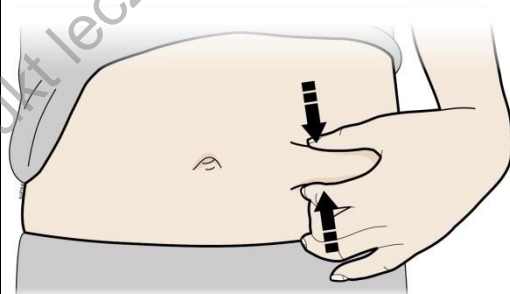
Metoda poprzez rozciąganie skóry



Mocno rozciągnąć skórę poprzez przesunięcie kciuka i reszty palców w przeciwnym kierunku, aby powstała powierzchnia o szerokości około 5 centymetrów.

LUB

Metoda poprzez uchwycenie fałdu skóry

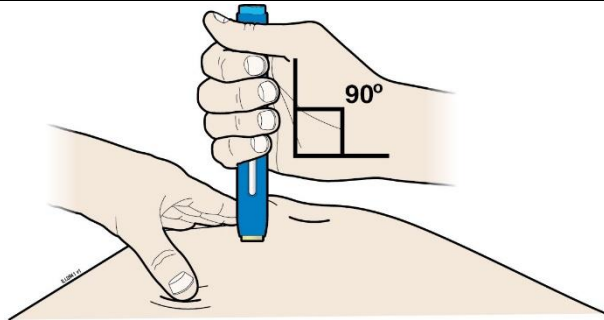


Uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk i pozostałe palce, aby powstała powierzchnia o szerokości około 5 centymetrów.

Ważne: skóra powinna być rozciągnięta lub trzymana w czasie wykonania wstrzyknięcia.

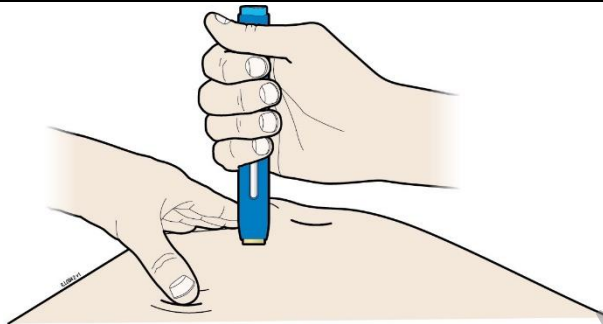
Krok 3.: Wstrzyknięcie

- G.** Trzymać fałd skóry lub rozciągnąć skórę. Po zdjęciu żółtej osłonki umieścić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony na skórze pod kątem 90 stopni.



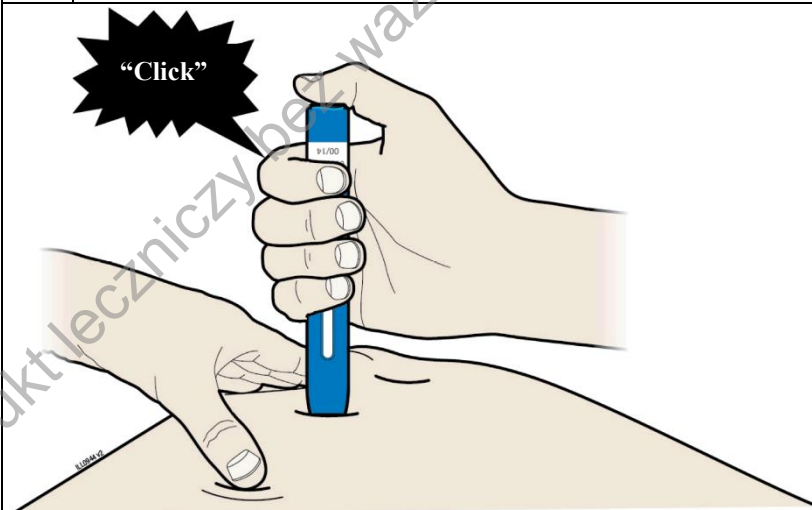
Ważne: nie należy jeszcze dotykać niebieskiego przycisku startowego.

- H.** Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy mocno **wcisnąć** w skórę aż do momentu, gdy przestanie się poruszać.

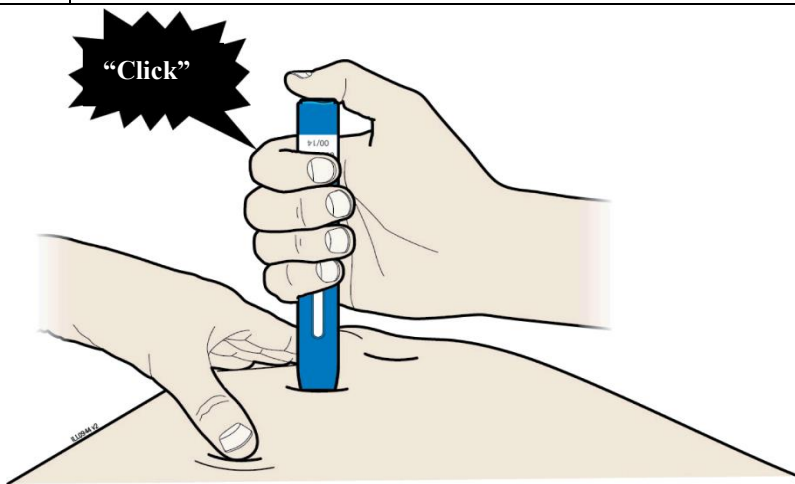


Ważne: Należy naciskać w dół, ale nie dotykać niebieskiego przycisku startowego, aż do momentu, kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

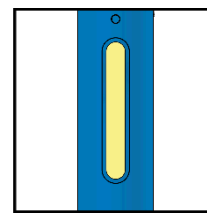
- I.** Kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia, **nacisnąć** niebieski przycisk startu.



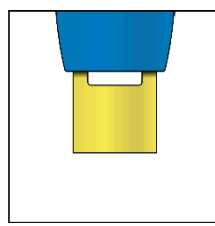
J.	Kontynuować przyciskanie do skóry. Wstrzyknięcie powinno trwać około 10 sekund.
-----------	--







Po zakończeniu wstrzyknięcia okienko zmieni kolor na żółty



UWAGA: Po usunięciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego ze skóry igła zostanie zabezpieczona automatycznie.

Ważne: po wyjęciu wstrzykiwacza, jeśli okno nie stało się żółte lub jeśli wygląda, że lek jest nadal wstrzykiwany, oznacza to, że pacjent nie otrzymał pełnej dawki. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Krok 4.: Zakończenie	
K.	Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i żółtą osłonkę igły.



- Umieścić zużyty wstrzykiwacz w pojemniku na ostre odpady natychmiast po użyciu. **Nie** wyrzucać wstrzykiwacza do pojemnika na domowe odpady.
- Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą o właściwej utylizacji. Mogą być lokalne wytyczne dotyczące usuwania.
- **Nie** używać tego wstrzykiwacza ponownie.
- **Nie** wyrzucać ampułko-strzykawki lub pojemnika na ostre odpady do pojemnika na domowe odpady.

Ważne: pojemnik na odpady ostre należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

L.	Sprawdzenie miejsca wstrzyknięcia.
Jeśli pojawi się krew, w miejscu wstrzyknięcia przyłożyć bawełniany wacik lub gazę. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. Jeśli to konieczne, przykleić plaster.	

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu